

THESIS

MUNICH

1966

LIBRARY MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 LANE DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

**BNS-Krämpfe
und ihre Behandlung mit ACTH**

Heidrun Tröger



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Kinderklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. A. Wiskott

BNS-Krämpfe und ihre Behandlung mit ACTH

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der gesamten Medizin
verfaßt und einer

Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Heidrun Tröger

Zwickau Sa.

München 1966

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Pache

Mitberichterstatter: Prof. Wiskott

Dekan: Prof. Zenker

Tag der mündlichen Prüfung: 1.2.1966

ON A PECULIAR FORM OF INFANTILE CONVULSIONS.

To the Editor of THE LANCET.

SIR:—I beg, through your valuable and extensively circulating Journal, to call the attention of the medical profession to a very rare and singular species of convulsion peculiar to young children.

As the only case I have witnessed is in my own child, I shall be very grateful to any member of the profession who can give me any information on the subject, either privately or through your excellent Publication.

The child is now near a year old; was a remarkably fine, healthy child when born, and continued to thrive till he was four months old. It was at this time that I first observed slight *bobblings* of the head forward, which I then regarded as a trick, but were, in fact, the first indications of disease; for these *bobblings* increased in frequency, and at length became so frequent and powerful, as to cause a complete heaving of the head forward towards his knees, and then immediately relaxing into the upright position, something similar to the attacks of *emprosthotos*: these bowings and relaxings would be repeated alternately at intervals of a few seconds, and repeated from ten to twenty or more times at each attack, which attack would not continue more than two or three minutes; he sometimes has two, three, or more attacks in the day; they come on whether sitting or lying; just before they come on he is all alive and in motion, making a strange noise, and then all of a sudden down goes his head and upwards his knees; he then appears frightened and screams out: at one time he lost flesh, looked pale and exhausted, but latterly he has regained his good looks, and, independent of this affection, is a fine grown child, but he neither possesses the intellectual vivacity or the power of moving his limbs, of a child of his age

W. J. WEST.

Tunbridge, Jan. 26, 1841.

So beschreibt der englische Arzt W. J. West im Lancet zum ersten Male diese Krampfform des frühen Kindesalters, über die nun seitdem unter einer Vielzahl von Nomenklaturen berichtet wird:

- im angelsächsischen Schrifttum als "Salaam convulsions" (Clarke 1841), "Infantile spasms" (Gibbs und Fleming 1954), "Minor motor epilepsy" (Livingstone 1954), "Lightning major seizures", "Massive myoclonic jerks" (Millichap 1962);

- im französischen Sprachraum als "Maladie des spasmes en flexion de la première enfance" (Gastaut und Roger 1953), "Epilepsie spasmodique infantile avec hypsarythmie" (Michaux), "Epilepsie maligne syméto-tonique du

nourrison" (Martin), "E.M.I.H. = Encephalopathie myoclonique infantile avec hypersyrmie" (Colloque international de Marseille 1960), "Syndrome de West" (Bernard 1963), zu Ehren des Erstbeschreibers;
- in der deutschen Literatur als "Blitz-, Nick- und Salaam-" (Asal und Moro 1925) oder "BNS-Krämpfe" (Zellweger 1948) und "Propulsiv-Petit-Mal" des Trias der Petit-Mal-Epilepsien (Janz und Matthes 1955).

Pathognomonisch für diese Epilepsieform des Säuglings- und Kleinkindalters sind

1., wie schon West darstellte, die einzeln oder in Serien sich wiederholenden "kleinen Krämpfe" in Form von Salaam convulsions (Clarke 1841), tic de révérence oder spasme salutoire (Jacquet 1903): der Oberkörper wird in einem langsamen tonischen Krampf tief nach vorn gebeugt, daß der Kopf die Beine berührt; die Arme, im Ellenbogengelenk leicht abgewinkelt, werden nach oben oder nach der Seite geworfen;
Blitzkrämpfen (Asal und Moro): derselbe Bewegungsablauf wie beim "tic de salaam" (Féré 1883), nur rasch, blitzartig, oft mit Anziehen der Beine, oder
Nickkrämpfen (Willshire 1851), Eclampsia nutans (Newnham 1849), die auf den Kopf beschränkt sind, der im Liegen ruckartig angehoben wird, im Sitzen plötzlich nach vorn fällt;

2. Allgemeinveränderungen stärksten Grades der Hirnpotentiale "im EEG in den meisten Fällen": "one to two high amplitude waves per second, with spiking of multifocal origin" (Lennox und Davis 1950); ein unregelmäßiges Gemisch von meist generalisierten, hohen, langsamen Wellen mit wechselnd lokalisierten, steilen Wellen und Krampfspitzen von verschiedener Dauer, "diffuse gemischte Krampfpotentiale" (Hess und Neuhaus 1952), "spikes and waves", Hypsarrhythmie (Gibbs und Gibbs 1952) oder "dys-

rythmie majeure" (Gastaut und Roger 1952) und

3. eine negative Beeinträchtigung der psychomotorischen Funktionen und ihrer Entwicklung, weshalb man sie auch als "maligne Kleinkindkrämpfe" (Asal und Moro) bezeichnet. Moro: "Wenn man einem Säugling mit Blitzkrämpfen begegnet, weiß man, wieviel es geschlagen hat."

Bisher war dieses Anfallsleiden therapeutisch kaum zu beeinflussen. Bereits West schreibt verzweifelt: "I commenced an active treatment of leeches and cold applications to the head, repeated calomel purgatives, and the usual antiphlogistic treatment ... - notwithstanding a steady perseverance, he got worse ... - sedatives, syrup of poppies, conium, and opium, without any relief .."

Gegen Antiepileptika ist es weitgehend resistent, wie Bromide, Barbiturate, Hydantoine, Oxazolidine. Auch Mylepsin (5 - Phenyl - 5 - äthyl - 4,6 dion - hexahydropyrimidin) führt nur selten zu vorübergehender Besserung. Analeptika, Diuretika und Kathionenaustauscher sind erfolglos. Diättherapieschemata mit Fasten, ketogener Diät, Derivaten der Glutaminsäure (Farina) brachten nur in wenigen Fällen kurzfristige Besserung. Phenylalaninfreie Kost führt nur bei Patienten mit M. Foelling zu Erfolg. Gaben von Pyridoxin bei Fällen mit gestörter Tryptophanbelastung waren erfolglos. (Cochrane, Jeune). Nur Millichap erzielt eine Heilung durch Ausgleich eines Pyridoxinmangels.

Bei umfangreichen Therapieversuchen mit Antibiotika verzeichnen lediglich Stamps und Gibbs mit Aureomycin in hohen Dosen und Jeavons und Bower mit Tetracyclinen vorübergehende Besserungen.

Erfolgreiches operatives Eingreifen bei ätiologisch nachweisbarem Hirnschaden ist selten. Gastaut gelang es in zwei Fällen: einmal durch Entleerung eines großen subduralen Hämatoms und bei einem Patienten mit tuberöser

Hirnsklerose v. Bournville durch Abtragung eines Tumors am Kopf des Nucleus caudatus.

Erst 1957 auf dem internationalen Kongreß für Neurologie verkünden die Belgier Sorel und Dusaucy-Bauloye ein "traitement spectaculaire par 1'ACTH" - nachdem 1950 erstmals Berichte über wechselnde kurzfristige Therapieerfolge mit ACTH von Klein und Livingstone (USA) bei 6 Kindern mit verschiedenen Epilepsieformen und 1953 von Watt und Mitarbeitern (Südafrika) wenig Beachtung gefunden hatten. Mit Gaben von 20 bis 80 E/d 14 Tage lang sistierten bei 6 der 7 behandelten Kinder die Krämpfe. In 5 Fällen kam es zu EEG-Normalisierung. 2 Kinder blieben voll intelligent. Die Amerikaner Stamps, Gibbs und Gibbs und Rosenthal verzeichnen dann ähnliche Erfolge bei 20 von 24 Kindern; 1959 wird bei 40 von 60 Patienten Therapieerfolg erreicht: Bei einer Behandlung mit 5 E ACTH pro Tag beginnend, alle 5 Tage um 5 E je Tag steigend, bis 15 E pro Tag, in resistenten Fällen bis zu 50 E je Tag, kam es in 5 Fällen zu Krampffreiheit mit EEG-Normalisierung, in 31 zu EEG-Besserung mit Krampffreiheit bei 13 Patienten, Krampfminderung bei 12 und unveränderter Krampffrequenz bei 6 Fällen; 24 waren Therapieversager. Korrelation zwischen Therapieeffekt und Ätiologie konnte nicht festgestellt werden. Low erzielte mit Cortison bei 7 von 10 Patienten Anfallsfreiheit und EEG-Besserung, Pena (Spanien) mit ACTH-Depot bei 4 von 6, Dumermuth (Schweiz, Zürich) bei 6 von 10, Gastaut und Mitarbeiter bei 3 von 4, Dufresne bei allen 3 seiner behandelten Kinder.

Sorel und Mitarbeiter berichten 1960 auf dem "Colloque de Marseille" über weitere 37 beobachtete BNS-Krampfkinder. Von den 23 idiopathischen Fällen kam es zu 10 Heilungen - alle in den ersten 6 Wochen behandelt - und 13 Versagern, davon 12 Spätbehandlungen und 1 Frühgeburt. Bei den 14 symptomatischen Fällen gab es nur 7

leichte Besserungen, davon 2 Rezidive.

M. Beaussart notiert bei 11 Patienten mit Gaben von 5 - 10 E ACTH pro Tag in 7 Fällen deutliche Besserungen, einmal nur EEG-Normalisierung; 10% starben im ersten Lebensjahre; 90% sind geistig retardiert.

S. Thieffry, Aicardi, Boraveli behandelten 60 Kinder (35 mal kryptogenetische, 25 mal symptomatische Form) mit 20 bis 30 E ACTH pro Tag drei Wochen lang, bei Rezidiven wurde die Kur wiederholt: 2 Patienten sind völlig geheilt, 15 leicht retardiert, 14 debil, 19 idiotisch; bei 10 ist das weitere Schicksal unbekannt.

Pache und Weinmann berichten 1960 über die Abhängigkeit des Therapieeffektes. Die Erfolgsaussichten werden geringer, wenn die Behandlung später als 5 Monate nach Krampfbeginn einsetzt und die Patienten älter als 9 Monate sind. Es konnte kein deutlicher Zusammenhang zwischen ACTH-Gesamtdosis, Dauer der Behandlung oder zusätzlichen Antibiotikagaben und dem Erfolg erkannt werden. Die schwersten EEG-Veränderungen (Typ I = Hypsarrhythmie) waren besser therapeutisch einflußbar als die von Typ II (= organisierte Hypsarrhythmie) und Typ III (= latente Krampfantladungen mit fixiertem Fokus). Wegen der besseren Verträglichkeit wird eine ACTH-Stoßtherapie von 6 bis 8 Tagen empfohlen, die unter Umständen wiederholt werden muß.

Koch und Grützner (Gießen) behandelten 3 Kinder im Alter von 11 Monaten, 9 Monaten und 18 Monaten 6 Wochen bzw. 7 Monate nach Beginn der Krämpfe mit 20 E Depot ACTH pro Tag. Das erste Kind wurde völlig geheilt mit einer Kur von 23 Tagen ACTH + 4 Tabletten Oratren und anschließender intermittierender Behandlung von 3 Tabletten Millicortan und 0,5 Orisul 4 Tage pro Woche und dreitägiger Pause. Das zweite Kind - 42 Tage ACTH + 0,5 Dosulfin, anschließend 5 Tage Dexamethason + 0,5 Dosulfin und 3 Tage Pause - war ab drittem Kurtag krampffrei, EEG o. B.

ab 10. Kurtag, später wieder vereinzelte Krämpfe, geistige Entwicklung verlangsamt. Beim dritten Patienten sistierten die Krämpfe nach 28 tägiger ACTH-Kur und bei einem Rezidiv nach Gaben von Dexamethason und Dosulfin; geistige Fortschritte altersgemäß; das EEG hingegen blieb pathologisch, Zeitpunkt der EEG-Normalisierung unsicheres Kriterium für die Prognose.

Christiaens und Mitarbeiter (Lille) verzeichnen mit Gaben von 20, bei älteren Kindern 40 - 50 E/d, 2 bis 3 Wochen lang, bei ihren 3 Patienten Krampffreiheit, EEG-Normalisierung und psychomotorische Besserung; Nachbeobachtungszeit 1/2 bis 1 Jahr.

Fukuyama und Mitarbeiter (Universität Tokio) erzielten bei 56 Patienten mit 8 täglichen ACTH-Kuren von 10 - 20 E pro Tag Krampffreiheit in 1/4 der Fälle, bei 53% Krampfminderung - 33 Patienten bekamen nach der Kur große Krampfanfälle - EEG-Normalisierung in 9 Fällen, 20 mal trat Besserung ein; die psychomotorische Besserung stand etwa in Korrelation zur elektro-klinischen. Bei 50% der erfolgreich behandelten Kinder kam es zu Rezidiven nach 1 bis 7 Monaten, die meist durch eine zweite Kur beeinflussbar waren. Frische Fälle sprachen nicht immer gut an, chronische Fälle und Patienten mit organischen Hirnlaesionen hingegen konnten mitunter günstig beeinflusst werden.

Trojaborg und Plum (Upsala) erreichten mit 3 bis 4 wöchigen ACTH-Kuren, 5 - 10 E/d, bei 23 Kindern in 7 Fällen (32%) Anfallsfreiheit oder -minderung mit EEG-Besserung, in 4 Fällen nur EEG-Besserung, der Rest (54%) blieb unbeeinflusst; 7 von 30 verstarben in den ersten 3 Lebensjahren.

Bower und Jeavons berichten über 23 Fälle - 20 bis 30 E pro kg ACTH oder 2 mg pro kg Prednisolon mindestens 4 Wochen lang - : Krampffreiheit bei 18 Kindern während der Kur, jedoch große Rezidivneigung (13); das EEG bes-

serte sich in 22 Fällen; die Beeinflussung der geistigen Rückständigkeit wird als sehr zweifelhaft dargestellt; nur 2 Kinder erreichten einen IQ von 80; kein Unterschied von ACTH und Prednisolon konnte beobachtet werden.

Dumermuth behandelte 38 Kinder mit 10 - 20 E ACTH pro Tag 4 Wochen lang oder 40 - 100 mg oralem Hydrocortison pro Tag (kein Unterschied von ACTH und Hydrocortison) und erzielte in 2/3 der Fälle schlagartigen Erfolg und schloß eine intermittierende Medikation mit 60 - 100 mg Hydrocortison pro Tag (4 Tage lang - 3 Tage Pause) an, die erst nach 6 bis 8 Monaten Anfallsfreiheit und EEG-Normalisierung abgesetzt wurde. Bei nur kurzfristigen Kuren kam es zu Rezidiven, jedoch auch während der intermittierenden Therapie. Bei einer Beobachtungszeit von über einem Jahr sind in 23% günstiges Ergebnis, in 19% fragliche Besserung, in 58% negatives Spätresultat festzustellen.

Bei Villares und Gonzales (Salamanca) kam es von den 5 beobachteten Fällen selten zu Dauerheilung, meist zu temporärer Anfallsfreiheit mit Normalisierung des EEG, nach Wochen oder Monaten zu Rezidiven, die auf erneute ACTH-Gaben nur noch schwer ansprachen.

Hanecke (Düsseldorf) verzeichnete von 14 Fällen 9 mal positiven Therapieeffekt: die Anfälle sistierten, die Hypsarrhythmie verschwand, geistig und statisch 4 mal altersgemäße Weiterentwicklung, 5 mal leichte Besserung - und 5 mal Therapieversager; große Rezidivneigung; in jedem Falle gutes Ansprechen auf neue Kur.

Cavazzuti und Mitarbeiter berichten über 24 Fälle - 7 idiopathische, davon in 6 Fällen sehr gute Erfolge, der siebente wurde sehr spät behandelt; und 17 symptomatische mit Heilung in 2 Fällen, Besserung in 10 Fällen, 5 Versager.

Scheffner und Doose behandelten 19 BNS-Krampfkinder mit 2 mg pro kg je Tag Prednison, bzw. 20 - 30 E je Tag

Depot-ACTH mit "etwas unsicherem Erfolg", dann mit 0,3 mg pro kg je Tag Dexamethason, bis 0,7 mg je kg und Tag gesteigert, wenn kein Erfolg eintrat. Bei Krampffreiheit und EEG-Normalisierung stufenweise Reduktion der Dosis in 3 - 5 täglichen Abständen um 0,25 mg. Alle Patienten wurden zunächst krampffrei. Bei der sehr großen Rezidivneigung (16) brachten hohe Dosen von Dexamethason (0,3 - 0,7 mg pro kg und Tag) Erfolg. Eine ambulante Dauerbehandlung mit Minimaldosen von 1/4 - 1/8 mg pro Tag über viele Monate wurde angeschlossen.

P a c h e und Stolecke erzielten 1962 bei 3/4 ihrer 28 ACTH-Behandelten Erfolge: 4 völlige Heilungen - alle vor dem 9. Lebensmonat behandelt; im EEG hatte reine Hypsarrhythmie vorgelegen - in 5 Fällen Anfallsfreiheit und EEG-Normalisierung bei allerdings nicht altersgemäßer günstiger Fortentwicklung, in 12 Fällen nur angedeutete Besserung mit Krampffreiheit, aber nicht Normalisierung des EEG, geistig retardiert, und 7 völlige Versager.

Joseph und Mitarbeiter (Paris) verzeichnen gute, aber nur temporäre Wirkung auf die Anfälle bei ihren 11 Patienten - mit 25 - 40 mg Depot-ACTH täglich behandelt - im EEG oft nur zögernde und unvollständige Normalisierung und nicht immer befriedigende Besserung der psychomotorischen Retardierung. Um den geistigen Verfall zu vermeiden oder abzuschwächen, wird eine möglichst frühzeitige Behandlung empfohlen.

Millichap und Bickford (Amerika) beobachteten bei 21 BNS-Krampfkindern in 52% Minderung der Anfälle, in 44% EEG-Normalisierung oder Besserung; in der psychomotorischen Weiterentwicklung jedoch keine signifikanten Fortschritte. Wirkung von ACTH ist günstiger auf Kinder unter einem Jahr!

Sabouraud und Mitarbeiter heilen ein 6 jähriges Mädchen völlig mit Gaben von 10 - 30 E pro Tag 38 Tage lang mit

2 Pausen von 2 Wochen.

Willemin-Clog und Mitarbeiter verzeichnen 4 Heilungen von 7 Patienten - Sorel-Methode der ACTH-Behandlung - bei den übrigen bleiben unregelmäßige EEG und epileptische Äquivalenzen und psychomotorische Mangelzustände. Sie unterscheiden reine und encephalopathische Formen. Bei den ersten treten die psychischen Wesensänderungen gleichzeitig mit den Spasmen auf; daher rechtzeitige Therapie, um einer Verblödung zuvorzukommen.

Degen (Leipzig) verabreichte seinen 20 Patienten 20 - 50 E Depot-ACTH/d drei Wochen lang. In 17 Fällen kam es zu Krampffreiheit - 15 mal mit einer Kur, 1 mal mit 2 Kuren, 1 mal mit 3 Kuren - davon bei 11 Kindern innerhalb der ersten 10 Tage (davon 7 Rezidive), bei 6 später (4 Rezidive). Das EEG blieb nur in 2 Fällen unbeeinflusst; die Normalisierung erfolgte etappenweise mit Übergangsstadien; je stärker die EEG-Veränderungen waren, desto besser die Heilungen. Bei einer Nachuntersuchung 3 - 14 Monate nach Kurende ergaben sich EQ-Veränderungen teils um 0,1 bis 0,13 nach oben, teils um 0,24 bis 0,3 nach unten. Ein Idiot hatte sich zu einem altersgemäßen Kinde entwickelt, das allerdings eretisch und ohne Ausdauer war.

Fulop und Mitarbeiter (Pécs, Ungarn) berichten über 9 Kinder im Alter von 6 Monaten bis 4 Jahren, bei denen es in allen Fällen durch dreiwöchige Depot-ACTH-Kuren und anschließende intermittierende Hydrocortison-Oralbehandlung zu Anfallsfreiheit, EEG-Normalisierung, guten Fortschritten der motorischen Entwicklung kam, jedoch nur geringer Besserung der psychischen Retardierung.

Matthes und Mallmann-Mühlberger stellen bei einem Gesamtkrankengut von 104 Anfallskindern eine konservativ-antiepileptisch behandelte Kontrollgruppe von 34 Kin-

dern 70 Patienten gegenüber, die mit ACTH oder Dexamethason behandelt wurden - hochdosierte Initialkur mit anschließender intermittierender Stoßbehandlung, bei der sehr großen Rezidivneigung oft eine zweite und dritte Kur. Es ergibt sich eine eindeutige Überlegenheit der Hormontherapie - in 74% der Fälle konnte Erfolg erzielt werden. Am häufigsten (40%) wurden die Krämpfe zusammen mit den EEG-Veränderungen beeinflusst. Die bei einem großen Prozentsatz der Fälle vorliegende psychomotorische Retardierung hingegen sprach nur schlecht an. Mit Bezug auf Gesamtprognose zeigen beide Gruppen somit keine wesentlichen Unterschiede. Hieraus schließen die Autoren, daß durch die Hormonbehandlung der biologisch eng mit der Hirnreifung zusammenhängende Heilungsprozeß der Propulsiv-Petit-Mal-Epilepsie von 3 bis 4 Jahren auf wenige Wochen verkürzt wird. Erkrankungsdauer, EEG-Form, neurologischer Befund, Ätiologie hatten keinen wesentlichen Einfluß auf das Behandlungsergebnis; auch konnte kein Unterschied zwischen ACTH und Dexamethason in der Wirkungsweise gefunden werden.

Auch Crowther (San Francisco) vergleicht bei seinen 36 Patienten eine nur konventionell antikonvulsiv behandelte Kontrollgruppe von 16 Kindern mit 20 nach 1958 erkrankten, die zusätzlich 30 mg/d Hydrocortison p. o. für Perioden bis zu 18 Monaten bekamen. Weitaus bessere Therapieergebnisse bei der hormonbehandelten Gruppe! Bei 7 Patienten gegen 2 bei der Kontrollgruppe konnte gute Wirkung auf Krämpfe und Entwicklung erzielt werden, bei 6 gegen 2 auf die Anfälle allein; 7 Therapieversager gegen 12 der Kontrollgruppe. Bessere Corticoiderfolge bei Patienten mit kryptogenetischen als mit symptomatischen BNS-Krämpfen werden konstatiert. Aus dem Krankengut der letzten vier Jahre von Dresden und Umgebung verzeichnet Schmidt durch Gaben von 50 -

80 E ACTH plus 4 - 6 mg Prednison/d, bei Rezidivneigung 6 Wochen lang, in 4 Fällen Heilung, in 16 Fällen Besserung und 12 Therapieversager. Bei 21 Patienten verschwanden die Anfälle, bei 7 trat EEG-Normalisierung, bei 16 Verschwinden der Hypsarrhythmie ein, bei 5 Besserung der Krampfbereitschaft. Geringe Anfallsfrequenz, kurze Dauer der Krämpfe vor Therapiebeginn und normales Pneumencephalogramm begünstigen die Prognose. Psychomotorische Retardierung bei Beginn der ACTH-Therapie kann kaum oder nicht gebessert werden; zusätzliche anfallsbedingte Hirnschädigung jedoch scheint verhindert zu werden.

Mit dreimal 15 E Depot-ACTH täglich i. m. über 4 Wochen hinweg, bei der großen Rezidivneigung Wiederholungskuren, erzielte Külz (Rostock) im Hirnstrombild in jedem Falle eine günstige Beeinflussung, die jedoch bei den klinisch therapieresistenten Fällen nur gering und vorübergehend war. 14 der 17 behandelten Kinder wurden anfallsfrei. Ein Patient erlitt unter der Hormontherapie einen völligen geistigen und statischen Verfall, einer starb im Grand-Mal-Status.

Eine bemerkenswerte Erweiterung der Hormontherapie nach Sorel brachten Bernard und Mitarbeiter. In der Annahme, daß sich die hypophysäre NNR-Reizung im Laufe der Behandlung erschöpft - wie sie schon in ihrer Veröffentlichung 1963 über Behandlungsergebnisse von 8 Patienten andeuteten - schließen sie bei 50 Anfallskindern an initiale ACTH-Gaben von 5 E/kg/d - 15 Tage lang gewöhnliches ACTH, 15 Tage DepotACTH - Hydrocortisonkuren mit 10 - 20 mg/kg/d p. o. bis 450 mg/d von 1 bis 2 Monaten, bei erfolglosen Kuren von 3 bis 6 Monaten Dauer ohne Unterbrechung an. Zusätzlich: NaCl-freie Diät, Breitpektrum-Antibiotika, alle 2 Monate ein Vitamin-D-Stoß und Calcium p. o. täglich. Die Prognose erscheint sehr günstig für beide Formen: bei gut der Hälfte völlige Heilung, dazu in 11 Fällen Besserung und nur 17 Thera-

pieversager in psychomotorischer Hinsicht. Mit diesem guten Therapieerfolg treten Bernard und Mitarbeiter aus dem Reigen der bisherigen Erfolgsangaben in der Weltliteratur über die seither 748 beschriebenen Fälle hormonbehandelter Säuglinge und Kleinkinder mit BNS-Krämpfen, bei denen zwar in 2/3 der Fälle Besserung, aber nur in wenigen Fällen völlige Heilung erzielt werden konnte.

Tabelle 1

Literaturberichte über ACTH- und NNR-Hormon-Therapie bei BNS-Krämpfen

Jahr	Autoren	Anzahl der Fälle	Therapieerfolg	
			Besserung	Versager
1957	Sorel u. Dusaucy-Bauloye Dobbs	7	6 (2)	1
1958	Stamps, F.A. Gibbs, E.L.	24	20	4
	Gibbs und Rosenthal		7	3
	Low Thieffry, Ricardi, Borave li	60	41 (2)	19
1959	Dumermuth	10	6	4
	Dufresne und Martin	3	3	0
	Gastaut und Mitarbeiter	4	3	1
	Hansted und Thygesen	1	1	0
	Pena	6	4	2
	Stamps und Mitarbeiter	60	36	24
	Lebascle Vallat		bewährt	
1960	Pache und Weinmann			
	Christiaens u. Mitarb.	3	3	0
	Fukuyama und Mitarbeiter	56	29	27
	Koch und Grützner	3	3 (1)	0
	Pauli und Mitarbeiter	14	4	10
	Trojaborg und Plum	22	10	12
	Beaussart	11	8	3
	Sorel u. Dusaucy-Bauloye Weingärtner	37	17 (10)	20

Jahr	Autoren	Anzahl der Fälle	Therapieerfolg	
			Besserung	Versager
1960	Mallmann-Mühlberger Dreyer			
1961	Bower und Jeavons	23	22	1
	Dumermuth	38	16 (9)	22
	Cavazzuti u. Mitarb.	24	19 (8)	5
	Hanecke	14	9 (4)	5
	Villares u. Gonzales	5	ungenau	
	Scheffner und Doose	19	19	0
	Pache und Stolecke	28	21 (4)	7
1962	Joseph, Job u. Leduc	11	gute Wirkg	
	Millichap u. Bickford	21	11	10
	Sabouraud, Coutel und Davost	1	1	0
	Willemin-Clog u. Mitarb.	7	7	0
1963	Bernard und Mitarb.	8		
	Degen	20	18	2
	Fulop, Kaiser, Farkas	9	9	0
	Matthes u. Mallmann- Mühlberger	70	50	20
1964	Bernard u. Mitarb.	50	33 (22)	17
	Crowther	20	13 (7)	7
	Külz	17	14	1 +
				2
	Schmidt	32	20 (4)	12

Total 748 ca483 (73) ca241
2/3 1/3

Ziffern in Klammern geben die Anzahl der geheilten Fälle an.

In der Münchner Universitätskinderklinik wurden von 1959 bis 1963 54 Säuglinge und Kleinkinder mit BNS-Krämpfen ACTH-Kuren unterzogen - in 2 Fällen bereits als Rezidiv nach einer auswärtigen ACTH-Behandlung (6: Ulm, 54: Steinhöring) - und seit der Klinikentlassung mehrere Male ambulant nachuntersucht. In der Darstellung stehen die Nummern der Patienten 1 bis 54 in Klammern.

Die Katamnesendauer beträgt 0;1 (7) bis 5;6 Jahre (26),
im Durchschnitt 2;8 Jahre:

Tabelle 2

Katamnesen- dauer Jahre	Anzahl der Fälle	Nummer des Patienten	Therapie- ergebnis + (+) ((+)) -
> 1	8	7,10,20,32,37,41,47,51	- 3 3 2
1 - 2	13	3,6,8,17,22,27,31,33, 34,35,40,46,49	- 6 2 5
2 - 3	11	15,23,24,28,30,42,45, 48,52,53,54	1 4 4 2
3 - 4	6	1,9,16,19,39,44	1 2 2 1
4 - 5	10	2,4,11,12,14,21,29,36, 38,43	4 2 3 1
5	6	5,13,18,25,26,50	1 - 2 3
% des Gesamtkrankengutes			7 11 16 14 13 31 30 26

Dabei kam es zu 14 (= 26%) Therapieversagern (= -): 3,4, 5,6,7,9,18,22,23,26,32,34,45,49) und in

3/4 der Fälle zu geringem bis völligem Therapieerfolg:
- bei 30% (16) der Patienten zu angedeuteter Besserung
(= ((+))) : (1,10,12,13,15,17,20,28,29,35,36,38,42,47,50,
52) mit Krampfstillung in 14 oder EEG-Normalisierung in
2 Fällen (10,15),

- bei 31% (= 17) der Patienten zu erheblicher Besserung
(= (+)) : (8,14,19,27,30,31,33,38,40,41,44,48,53,54)
mit Krampfstillung und

- EEG-Normalisierung in 15, bzw.

- altersgemäßer psychomotorischer Fortentwicklung
und EEG-Besserung (noch Krampfherd rechts) in 2
Fällen (46,51)

- bei 13% (= 7) der Patienten zu völliger Heilung (= +:)
(2,11,16,21,24,25,43).

ANZAHL DER FÄLLE

TOT

ENTWICKLUNG
UNBEKANNT

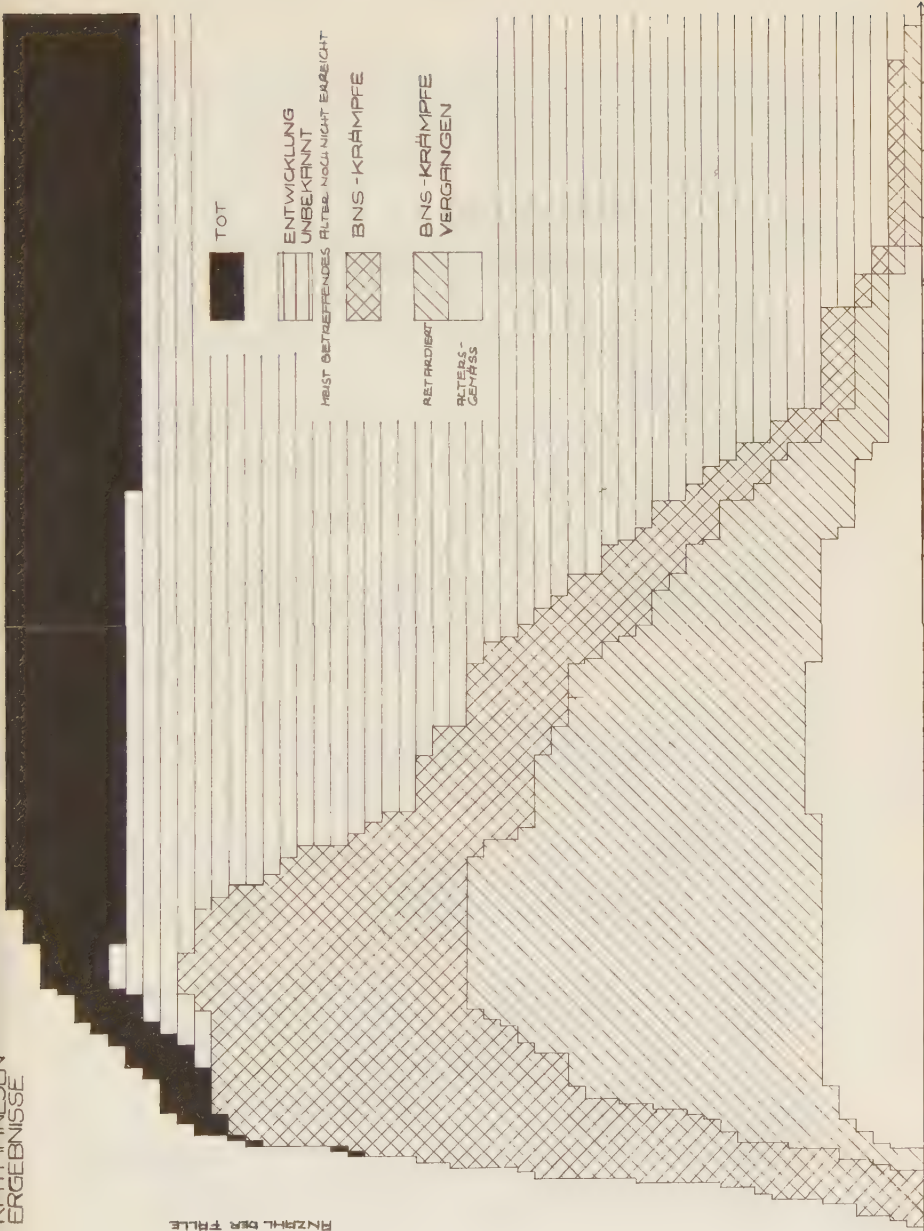
MEIST BETREFFENDES ALTER NOCH NICHT ERREICHT

BNS - KRÄMPFE

BNS - KRÄMPFE
VERGANGEN

RETARDIERT
ALTERS-
GEMÄSS

0,6 1,6 2 2,6 3 3,6 4 4,6 5 5,6 6 6,6 7 ALTER IN JAHREN 8,6 9



Krankheitsverläufe und Nachuntersuchungsbefunde der 7 geheilten Patienten:

B e r n e c k e r Ulrich, geb. 12. 4. 57 Gr. A

Mit 18 Monaten Krampfbeginn und deutlicher geistiger Rückgang,

mit 2;7 Jahren bei ACTH-Therapiebeginn

- sehr häufige Blitzkrampfserien bis 38 mal hintereinander
- EEG: organisierte Hypsarrhythmie
- Psychomotorik: starke Somnolenz, hypotonische Muskulatur

Behandlungsart:

ACTH-Depot: 22 Tage lang 40 E/d = 880 E, danach auf Mylepsin (3x1/2 Tabl./d) für ein Jahr eingestellt

Verlauf:

- Krämpfe werden ab 4. Tag nach Kurbeginn seltener, ab 18. sistieren sie
- EEG am Tage nach Kurende: langsam, frei von latenten Krampfantladungen
- Kind wird lebhafter

Katamnesenergebnis (4;6) Jahre

Der 7;2 Jahre alte Bub ist seit ACTH-Kurende vollkommen gesund.

H i n t e r e c k e r Christian, geb. 11. 11. 58 Gr. A

Mit 3 Monaten Krampfbeginn,

mit 10 Monaten Alter bei Therapiebeginn

- 5 bis 10 Blitzkrampfserien pro Tag
- EEG: organisierte Hypsarrhythmie
- psychomotorische Retardierung

Behandlungsart:

ACTH-Depot: 23 Tage lang (21x20 E/d, 2x10 E/d = 440 E) dazu Reverin 75 mg/d, ab 18. Kurtag auf Mylepsin in steigenden Dosen (bis 3x1/2 Tabl./d) einstellt auf ein Jahr, Decortin ab 12. Tag nach Kurende 19 Tage lang insgesamt 53 Tabletten

Verlauf:

- Krämpfe ab 4. Tag nach Kurbeginn nur noch sehr selten, ein großer tonisch klonischer bei Angina
- EEG: (5. Kurtag) gut normalisiert, altersgemäß mit einer latenten Krampfantladung
- Kind wird frischer, lernt greifen und spielen

Katamnesenergebnis: (- Dauer 4;8 Jahre)

Nachuntersuchung mit 5;6 Jahren:

- Kind hat seit 5 Mon.nach der Kur keine Krämpfe mehr gehabt
- EEG: altersgemäß
- EQ: 92

K a i n z m a i e r Jakob, geb. 3. 7. 57 Gr. B

Anamnese: Mutter bekam Spritzen gegen abortus imminens, 2 Wochen zu spät geboren, einen Monat vor Erkrankungsbeginn stürzte das Kind die Treppe hinunter.

Krampfbeginn mit 2;10 Jahren, zunehmende Frequenz

bei ACTH-Kurbeginn mit 3;1 Jahren

- bis zu 4 mal täglich Salaamkrämpfe
- EEG: organisierte Hypsarrhythmie
- kein Entwicklungsrückstand

Therapieschema:

ACTH-Depot: 4 Tage lang 20 E/d unter Tardocillin-schutz (3x1ml/d), keine antikonvulsive Behandlung

Erfolg:

- Krämpfe sistieren sofort
- EEG: schon nach 40 E völlige Normalisierung

Nachuntersuchung mit 7 Jahren (Katamnesendauer 4 Jahre)

- EEG: o. B., psychomotorisch altersgemäß

K r a x e n b e r g e r Eugen, geb. 15. 6. 59 Gr. A

Krampfbeginn mit 6 Monaten mit 1 bis 2 Serien je Tag, Entwicklungsrückgang,

bei ACTH-Therapiebeginn mit 7 1/4 Monaten

- bis zu 5 Blitzkrampfserien/d
- EEG: Hypsarrhythmie
- EQ: 65

Behandlungsschema:

Depot-ACTH: 10 Tage lang 30 E/d = 300 E

Erfolg:

- Krämpfe sistieren ab 2. Kurtag
- EEG: schrittweise Besserung, 21 Tage nach Kurbeginn: o. B.

Nachuntersuchung mit fast 5 Jahren (Katamnesendauer 4;3 Jahre)

- nie mehr Krämpfe gehabt
- EEG: o. B.
- EQ: 90, etwas eigensinnig und starrköpfig (Elternbericht)

L a y e r Angelika, geb. 14. 5. 60 GR. A

Krampfbeginn mit 4 Monaten Alter,

bei ACTH-Therapiebeginn mit 7 1/4 Monaten

- täglich 4 bis 5 Anfälle
- EEG: Hypsarrhythmie
- fixiert nicht, Muskulatur normoton

Behandlungsschema:

ACTH: 15 Tage lang 3x20, 1x10, 1x5 E/d = 275 E unter Erycinschutz (4x1 Kl), Decortin: die beiden letzten Kurtage je 10 mg/d und die 2 folgenden Tage je 5 mg/d

Verlauf:

- Krämpfe sistieren sofort
- EEG: schrittweise Besserung, nach 8 Tagen: mittel bis schwere Allgemeinveränderungen und latente Krampfentladungen, am 12. Tage nach Kurbeginn: o.B.
- 7 Tage später: vereinzelte seitengleiche synchrone Krampfentladungen

Weitere Therapie:

2. ACTH-Kur: 7 Tage lang: 5x20, 1x10, 1x5 E/d=390 E
Decortin: die beiden letzten Kurtage je 10 mg/d, die beiden folgenden Tage je 5 mg/d, Oleandocynschutz,
Mylepsin: beginnend am vorletzten Kurtage mit 2x1/4
Tablette, auf 3x1/4 Tablette/d eingestellt

Erfolg:

- weiterhin krampffrei
- EEG: o. B.
- hat Fixieren und Greifen gelernt

Katamnesenergebnis (3;5 Jahre)

- anfallsfrei geblieben
- EEG: o. B.
- die jetzt Vierjährige ist ein aufgewecktes und lebhaftes Mädchen geworden, altersgemäß entwickelt

L e c h n e r Monika, geb. 2. 10. 58 Gr. B

Anamnese: Mutter Nephropathie während der Schwangerschaft (Albuminurie), Zangengeburt aus vorderer Querlage mit Wendung

Krampfbeginn mit 2 1/2 Monaten,

bei Therapiebeginn

- bis zu 5 BNS-Krampfserien pro Tag
- EEG: organisierte Hypsarrhythmie
- retardiert

Behandlungsschema:

Depot-ACTH: 15 Tage lang: 7x20, 5x10, 3x5 E/d=205 E
Reverinschutz, Zentropil: ab 10. Tag nach Kur auf
2x1/4 Tabl./d eingestellt

Verlauf:

- Krämpfe sistieren ab 4. Kurtag
- EEG: 14. Kurtag: diffuse Anomalien, steile Wellen, keine Krampfpotentiale - 6. Tag nach Kurende: latente Krampfentladungen, kein BNS-Bild

Rezidiv 1 1/2 Monate nach Kurende

- 3 bis 4 Krämpfe pro Tag in Abständen von einigen Tagen
- EEG: massenhaft latente Krampfentladungen, kein Herdbefund, keine Hypsarrhythmie

Weitere Behandlung:

2. ACTH-Kur: 24 Tage lang: 1x10, 8x20, 7x10, 8x5 E/d
= 370 E - insgesamt 575 E unter Reverinschutz und
Zentropildauertherapie

Ergebnis:

- Krämpfe sistieren ab 2. Kurtag
- EEG: ab 7. Kurtag o. B.
- Kind "schaut interessierter umher".

Nachuntersuchung (Katamnesendauer 5;2 Jahre)

- keine Krämpfe mehr
- EEG: o. B.
- die jetzt 5;8 jährige liegt mit einem EQ von 87 im Normbereich

S p i e ß Johannes, geb. 7. 5. 59 Gr. B

Anamnese: Mutter ab 6. Schwangerschaftsmonat Erbrechen,
Frühgeburt (5 Wochen, 2250 g)

Krampfbeginn mit 7 Monaten und Entwicklungsrückgang:
müder, lacht nicht mehr, macht nicht mehr "bitte, bitte",
bei ACTH-Kurbeginn mit 7 1/2 Monaten

- täglich 3 bis 4 Blitzkrampfserien
- EEG: Hypsarrhythmie
- fixiert nicht, hält den Kopf nicht, Muskulatur hypoton

Therapieschema:

Depot-ACTH: 28 Tage lang: 7x40, 7x30, 7x20, 2x10,
3x5, 1x0, 1x5, 1x0, 1x5 E/d = 675 E unter Leuko-
mycinschutz - Decortin: 3x4 Tage lang 5 mg/d, je
4 Tage Intervall im Anschluß an die Kur

Verlauf:

- Krämpfe sistieren ab 3. Kurtag
- EEG: 4. Kurtag: wesentliche Beruhigung, vereinzelt latente Krampfentladungen, ab 11. Kurtag o. B.

Nachuntersuchung: (Katamnesendauer 4;5 Jahre)

- der jetzt 5 jährige hat nie mehr Krämpfe gehabt
- EEG: o. B.
- altersgemäß entwickelt

Weitere Fälle von malignen Kleinkindkrämpfen in der Familie waren bei keinem unserer Patienten zu erkunden.

Lediglich ein Kind (=2%) könnte von einem Onkel hereditär belastet sein. Janz und Matthes und Mallmann-Mühlberger geben bei rund 10% der BNS-Krampfkinder familiäre Epilepsiebelastungen an. Siehe Tabelle 3.

Was die Ätiologie betrifft, so ist in 10 Fällen (Gruppe A) unseres Krankengutes keine ursächliche Beziehung des Anfallsleidens zu einem pathologischen Hirnbefund oder zu bekannten anderen Krankheiten nach-

Tabelle 3

Familiäre Belastung mit Krämpfen und nervlichen Leiden

	Verwandtschaft		Zahl der Patienten	% des Gesamtkollektivs	ACTH-Therapie-Ergebnis			
	1.Gr.	2.Gr.			+	(+)	(+)	-
	Eltern	Geschwister Geschwister Großeltern Vetter, Base Onkel, Tante						
Epileptische Anfälle		1	1	2	-	-	1	-
Gelegenheitskrämpfe	1-	2 3 1	4	7	-	1	-	3
Nervliche Leiden		4 3 1	6	11	-	3	1	2
davon:								
Gleichgewichtsstörungen		1	1	2				
Mißbildungen*		1	1	2				
Lähmungen		2 1	3	6				
Schwachsinn		2 1	3	6				

* spina bifida, Hydrocephalus, Meningomyelocele

weisbar. Alle Kinder mit dieser reinen oder kryptogenen Form der BNS-Krämpfe sprachen günstig auf die ACTH-Behandlung an.

Es kam

- in 4 Fällen (=40%) zu völliger Heilung (2,11,21,24)
- in 5 Fällen (=50%) zu erheblicher Besserung (19,40,48,51,54)
- in 1 Falle (=10%) lediglich zu Krampfstillung (17)

Bei 44 unserer Patienten (Gruppe B) liegt die symptomatische, encephalopathische Form der chronisch rezidivierenden BNS-Krämpfe vor auf Grund einer residualen oder

Tabelle 4

Sichere, wahrscheinl. od. mögl. Ätiologische Faktoren	Anzahl der Fälle		des Gesamtkollektivs		ACTH-Therapieerfolg	
			+	(+)	(+)	-
<u>Praenatale Hirnschädigungen</u>	21	39	2	7	5	7
Diaplacentare Infektionen (Toxoplasmose, Listeriose, Grippe etc.) (9, 13, 20, 27, 30, 35, 37, 41, 49, 52)	10	18		4	4	2
Intrauterine Hypoxämie (5, 16, 30, 32, 36, 38, 49)	7	13	1	2	1	3
Stoffwechselstörungen der gra- viden Mutter (z.B. Nephropathie) (5, 25, 34, 49)	4	7		1		3
Traumen (26, 33)	2	4	1			1
Morbus Foelling (14)	1	2		1		
Tuberöse Hirnsklerose (3)	1	2				1
<u>Perinatale Hirnschädigungen</u>	28	52	2	7	11	8
pathologische Geburt:						
Frühgeburt (3, 5, 12, 22, 29, 33, 43, 44, 36)	9	18	1	2	3	3
Übertragung über 3 Wochen (30, 38, 49)	3	6		2		1
Sectio Caesarea (28, 52)	2	4			2	
Forceps (4, 18, 25)	3	6	1			2
zu lange schwere Geburt (7, 10, 20, 36, 38, 49, 50)	7	13		1	4	2
Steißlage (13, 14, 22)	3	6		1	1	1
2.Zwilling (Wendung) (15, 27)	2	4		1	1	
Nabelschnurumschlingung (20, 31, 33)	3	6		2	1	
dabei:						
länger dauernde Asphyxie (5, 7, 10, 12, 15, 20, 27, 33, 36, 38, 39, 49)	12	21		3	6	3
traumatische Gehirnblutung (7, 18, 20, 22, 23, 36, 38, 50)	8	14		1	3	4
Fruchtwasseraspiration (20, 33, 38)	3	6		2	1	
<u>Postnatale Hirnschädigungen</u>	13	24	1	4	3	5
Entzündungen im Schädelinneren (Encephalitis) (9) Meningi- tis) (47)	2	4			1	1
Traumen (16, 30, 53)	3	6	1	2		
Asphyxiefälle (5, 37)	2	4		1		1
Tumor (42)	1	2		1		
fieberhafte Erkrankg. kurz vor- her (Otitis 22, 26) (Pneumonie 53) (Grippe 6) (Cystitis 36) (Zahnfraisien 33)	6	12		2	1	3
<u>Hirnschäden unklarer Genese</u>	3	6		2		1

noch progredienten organischen Hirnveränderung. Durch anamnestische und klinische Anhaltspunkte kann in 21 Fällen (3,5,9,13,14,16,20,25,26,27,30,32,33,34,35,36,37,38,41,49,52) eine pränatal, in 28 Fällen (3,4,5,7,10,12,13,14,15,18,20,22,23,25,27,28,29,30,31,33,36,38,39,43,44,49,50,52) eine perinatal, in 13 Fällen (5,6,9,16,22,26,30,33,36,37,42,47,53) eine postnatal entstandene Hirnlaesion und in 3 Fällen (6,8,46) ein neurologisch und pneumencephalographisch gesicherter organischer Hirnschaden unklarer Genese angenommen werden.

Im einzelnen liegt die Möglichkeit der Schädigung:

- nur pränatal bei 4 Patienten vor (32,34,35,41);
- nur perinatal bei 14 (4,7,10,12,15,18,23,28,29,31,39,43,44,50);
- nur postnatal bei 4 (6,42,47,53);
- peri- und postnatal bei 1 (22);
- prae-, peri- und postnatal bei 4 Patienten (5,30,33,36).

Eine Zusammenstellung der sicheren, wahrscheinlichen und möglichen ätiologischen Faktoren und deren Beziehung zum ACTH-Therapieerfolg zeigt Tabelle 4. Da mehrere Faktoren beim gleichen Patienten gefunden werden können, addieren sich die Zahlen zu mehr als 100%.

Die Hormonkuren führten bei dieser Patientengruppe

- in 3 Fällen (=7%) zu völliger Heilung (+);
- in 12 Fällen (=27%) zu erheblicher Besserung ((+));
- in 15 Fällen (=34%) zu geringer Besserung ((++));
- in 14 Fällen (=32%) zu keinerlei Erfolg (-).

Ein Drittel ist mikrocephal, 2 unterschreiten die durchschnittlichen Schädelumfangsmaße gar um 5,5 cm (23,33), zwei um 4 (18,50), drei um 3,5 cm (6,27,36).

Auffallend ist ein Hypertelorismus mit eingezogener Nasenwurzel in 7 (=13%) Fällen (3,13,15,26,29,41,50).

Als Ursache der Makrocephalie konnte in 2 Fällen (10,47)

ein Hydrocephalus internus röntgendiagnostisch gesichert werden. Bei einem Knaben (42) wurde ein Astrocytom (CAG; Schädelumfangsvergrößerung um 4,5 cm) erfolgreich operativ entfernt - es war bereits vor der Operation durch eine 4 tägige ACTH-Kur (30 E/d) sofort zum ständigen Sistieren der Nickkrampfserien gekommen. Im EEG hatte sich nach Verschwinden der Hypsarrhythmie ab 4. Tag nach Kurbeginn ein Krampfherd über der Stelle des Tumors herausgebildet, der heute noch besteht.

Tabelle 5

Schädelleeraufnahmen zeigen folgende Konfigurationsanomalien

	Anzahl der Fälle	%des Gesamt- kollek- tivs +	ACTH- Therapie- erfolg (+)	(+)	-
Mikrocephalie (4,6,7,15,18,20, 23,27,29,31,32, 33,36,41,44,50, 51,54)	18	33	8	4	6
Makrocephalie (10,30,42,47)	4	7	1	3	
Asymmetrischer Schädel (1,28,35)	3	6		2	1
Kraniostenose	2	4			2
Oxycephalus 1 (23)					
Scaphocephal. 1 (5)					
Total	27	50	- 9	9	9

Die Befunde der Pneumencephalographie von 19 BNS-Krampfkindern sind in Tabelle 6 zusammengestellt. Bei den übrigen 35 Patienten konnte diese Untersuchung nicht durchgeführt werden wegen interkurrenter Erkrankungen während ihres stationären Klinikaufenthaltes oder weil die Eltern den Eingriff nicht gestatteten.

Tabelle 6

P E G - B e f u n d e	Anzahl der Fälle	ACTH- Therapie- erfolg			
		+	(+)	(++)	-
Normale Liquorräume (16,17,40,55,54)	5=26%	1	3	4	
Pathologisch veränderte Liquorräume	14=74%		5	4	5
Symmetrische Ventrikelerweiterungen	5		2	1	2
- nur der Seitenventrikel (9)	1				1
- der Seitenventrikel u.d.3.Ventr. (22,30,31,47)	4		2	1	1
Asymmetrische Ventrikelerweiterungen	-				
Pathologische Subarachnoidalfüllung (15)	1			1	
Komplexe Veränderungen des Ventri- kelsystems u.d.Subarachnoidalräume	5		3		2
- beidseitig (8,46,49)	3		2		1
- einseitig (6,41)	2		1		1
Mißbildungen (7,35,39)	3				

Nur 5 Patienten hatten normale Liquorräume, darunter 3 (17,40,54) mit kryptogenetischen BNS-Krämpfen. Bei ihnen führte die ACTH-Behandlung in jedem Falle zu Anfallsfreiheit. Ein Knabe (16) wurde völlig geheilt, 3 Kinder blieben lediglich in ihrer geistigen Entwicklung zurück. EQ 78 (54), 67 (53), 48 (40). Bei einem Kinde persistierten im Schlaf EEG-Gruppen seitengleicher Krampfantladungen, EQ 56 (17).

3/4 der pneumencephalographisch untersuchten Patienten wiesen pathologisch veränderte Liquorräume auf. Davon fanden sich zu je 36% doppelseitige Ventrikelerweiterungen und komplexe Veränderungen des Ventrikelsystems und der Subarachnoidalräume, teils symmetrisch, teils nur einseitig; zu 7% ergab sich eine pathologische Subarachnoidalfüllung; zu 21% lagen Mißbildungen vor, z.B. ein Knabe (7), erstes Kind, schwere, lange Geburt mit weißer

Asphyxie und traumatischer Gehirnblutung (xanthochromer Liquor, Druck erhöht), generalisierte Neugeborenenkrampfanfälle, zeigte riesige Defektbildungen im vorderen Schädelbereich: Verlagerung der Hirnkammern nach occipital mit gekammerten Cysten über beiden Seiten, rechts dicht unter der Dura liquorgefüllter Hohlraum, links unter der Dura noch Gewebsschicht, aber so dünn, daß man nicht von Hirnrinde sprechen kann. Sein Krankheitsbild blieb unbeeinflusst durch die ACTH-Therapie, die nach 11 Tagen wegen ausgedehnter Soorbildung abgesetzt werden mußte; er starb mit 2;2 Jahren; Ursache unbekannt.

Tabelle 7

Neurologische Befunde bei 54 Kindern mit BNS-Krämpfen

B e f u n d	Anzahl der Fälle	% des Gesamt kollek tivs
Neurologisch mit <u>pathologischem</u> Befund	31	57
- Pathologische Motorik		
Hypotonie (1,4)	12	22
Tetraspastik (7,10,18,20)	4	7
spastische Hemiparese (5,39)	2	4
Tetraplegie (20,32)	2	4
extrapyramidale Störungen (22,28)	2	4
- Patholog. ophthalmologische Befunde		
Strabismus (14,15,17,31,33,38,42,48)	8	15
Nystagmus (5,18)	2	4
Optikusatrophie (2x bds, 27, 32-1x r, 23)	3	6
Stauungspapille (Hydrocephalus 47)	1	2
Chorioretinitis (alte Herde 35,41)	2	4
Colobom (einseitig 5,35)	2	4
Katarakt (bds 5)	1	2
Neurologisch <u>unauffällig</u>	23	43

In keinem dieser 14 Fälle mit pathologischen Liquorveränderungen kam es zu altersgemäßer psychomotorischer Fortentwicklung nach der ACTH-Behandlung. 36% der Fälle

erwiesen sich als Therapieversager. Immerhin zeigten 36% dieser Patienten mit zum Teil ausgeprägten Hirnschäden erhebliche, 28% lediglich geringe Besserung des Krankheitszustandes.

Alter unserer 54 Kinder mit BNS-Krämpfen bei ACTH-Behandlungsbeginn - von den 7 völlig geheilten waren 4 (21, 24, 25, 43) 7, je eines 10 (10), 31 (2) und 37 (16), die Therapieversager 4 1/2 (6), 5 1/2 (23), 6 (45), 7 1/2 (32), 8 (34), 8 1/2 (4), 10 (7), 14 (18), 15 (26), 18 (23), 19 1/2 (5), 25 (3), 39 1/2 (49), 65 (9) Monate alt - und Dauer der Krämpfe ohne ACTH-Therapie zeigen keine signifikante Korrelation zum Therapieerfolg in Übereinstimmung mit Dumermuth, Fukuyama und Mitarbeitern, Matthes und Mallmann-Mühlberger. Lediglich in den 5 Fällen (40, 49, 3, 9, 28), in denen die Anfälle länger als 15 Monate unbehandelt geblieben waren, konnte keine völlige Heilung mehr beobachtet werden.

Tabelle 8

Dauer der Krämpfe ohne ACTH-Th. in Mon.	bei% des Ges. Koll.	Zahl der Fäl- le	Nummer der Patienten	ACTH-Therapie-erfolg			
				+ (+) (0) -			
0- 2	31	17	6, 8, 13, 21, 23, 30, 32, 35, 38, 39, 42, 43, 44, 45, 47, 51, 52	2	5	6	4
2- 4	18	10	12, 19, 24, 27, 31, 34, 36, 48, 53, 54	1	6	2	1
4- 6	18	10	4, 10, 17, 20, 25, 29, 33, 41, 46, 50	1	3	5	1
6- 8	4	2	11, 14	1	1		
8-10	6	3	7, 15, 26				1 2
10-12	7	4	1, 5, 18, 22			1	3
12-14	4	2	2, 27	1	1		
14-16	4	2	16, 40	1	1		
üb. 16	7	4	3, 9, 28, 49			1	3

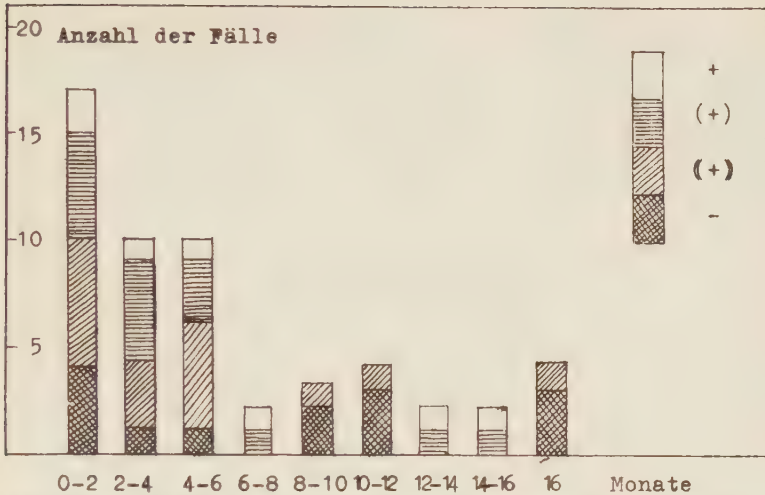


Abb.2 Dauer der BNS-Krämpfe ohne ACTH-Behandlung und Therapieerfolg

Die Angaben von Pache und Weinmann, Scheffner und Doose, Trojaborg und Plum, Stolecke und Pache, Joseph und Mitarbeiter, Millichap und Bickford, Willemin-Clog und Mitarbeiter, Schmidt, Bernard und Mitarbeiter, die bei frühzeitiger Behandlung wesentlich bessere Erfolge erreicht haben, können hier nicht bestätigt werden.

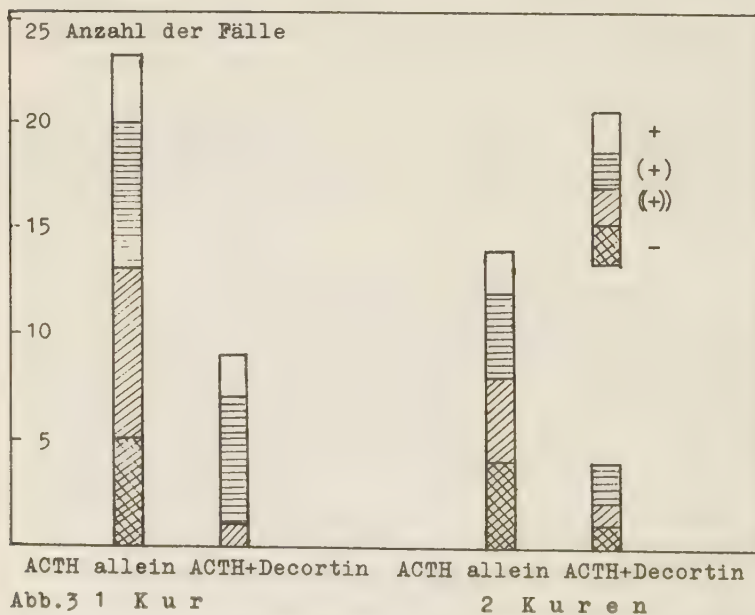
T h e r a p i e s c h e m a t a

Es wurden zwei Schemata von ACTH-Kuren mit gleichen Erfolgsquoten durchgeführt; in den Jahren 1959 und 1960 gab man täglich gleiche Mengen von Depot-ACTH intramuskulär, 20 - 40 (alte) E in 24 Stunden, meist 2 Wochen lang. Später wurden zu Beginn der 2 - 3 wöchigen Kuren hohe Dosen verabreicht, 40 E in 24 Stunden, dann folgte "Ausschleichen" mit 15 - 10 - 5 E pro Tag.

Bei unbefriedigendem Therapieergebnis wurde in 18 Fällen eine zweite ACTH-Kur angeschlossen, meist nach einer Wo-

Tabelle 9
Therapieschemata und -erfolg

Anzahl der ACTH-Kuren % des Ges. Kollektivs	Anzahl der Fälle			Nummer der Patienten	ACTH- Therapie- erfolg			
	ACTH allein	ACTH+ Decor- tin	gesamt		+	(+)	((+))	-
1	59 43	23	32	1,2,3,7,13,14,15,16,18 21,22,27,28,29,32,38, 39,41,42,47,50,51,53	5	13	9	5
	17	9		11,20,33,30,37,40,43, 48,52	3	7	8	5
2	33 26	14	18	5,8,9,10,12,18,19,24, 25,26,31,34,36,44	2	6	1	
	7	4		35,45,46,54	2	6	5	5
3	8	2	2	49,6	2	4	4	4
4	2	1	1	4	2	1		1
5	2	1	1					1



che Intervall, gelegentlich auch erst nach 7 (8), 8 (31), 12 (12) Monaten, 1;7 (45) und 2;5 Jahren (30). Weitere ACTH-Kuren, die man bei schwer hirngeschädigten Kindern, bei denen die übliche Therapie versagte, noch versuchte - in 2 Fällen (6,49) eine dritte Kur, in je einem Fall insgesamt vier (4), bzw. 5 Kuren (23) - führten zu keiner Besserung.

ACTH-Gesamtdosis einer Kur lag zwischen 60 und 880 E, bei mehreren Kuren zwischen 250 und 1500 E.

Ein Viertel der Patienten bekam Nebennierenrindensteroid - Decortin, 5 bis 10 mg/d - zusätzlich zu einer oder mehreren ACTH-Kuren, meist während der letzten Kurtage und noch weitere 10 bis 60 Tage. Wie Abbildung zeigt, kam es bei dieser Medikation zusätzlich zu einer ACTH-Kur in keinem, zu zwei erforderlichen ACTH-Kuren nur in einem Falle zu totalen Therapieversagern.

Kurzfristige Decortingaben, 2 bis 9 Tage lang, zu ACTH-Kurende - bei etwa 25% der Patienten verabreicht - hatten ebenso wie zusätzliche Antibiotika-Medikation während der ACTH-Kuren bei 75% keinen Einfluß auf den Therapieerfolg.

Nach positivem Initialeffekt einer ACTH-Kur mit Krampfstillung und EEG-Normalisierung war es bei 10 Kindern (8,12,24,25,30,31,44,45,46,49) zu Rezidiven gekommen, die auf weitere ACTH-Gaben in 7 Fällen mit vollem, in 3 Fällen mit vorübergehendem Erfolg ansprachen:

- Bei 5 Patienten waren erneut BNS-Krämpfe aufgetreten, gekoppelt mit Rückfall in reiner oder organisierter Hypsarrhythmie im EEG

- 3 Kinder (46: (+), 8: (+), 30: (+))

- 3, 4 und 25 Monate nach Ende der ersten ACTH-Kur Rezidiv - wurden durch eine zweite ACTH-Kur 3 1/2, 7 bzw. 29 Monate später für immer anfallsfrei, mit normalem EEG;

- in einem Fall (2: ((+))) - 4 1/2 Monate nach Kur-

ende erneut pathologisches EEG mit vereinzelt latenten Krampfpotentialen, nach 9 Monaten mit organisierter Hypsarrhythmie, nach einem Jahr wieder BNS-Krämpfe - führte eine zweite ACTH-Kur auch zu Krampfstillung und altersgemäßem EEG; nach weiteren 4 Wochen jedoch bildete sich ein Herdbefund heraus, der bis heute besteht;

- bei einem Knaben (45: -) - Rezidiv nach 3 Monaten - konnte mit weiterer ACTH-Medikation nur geringe Besserung des EEG erzielt werden.
- Bei 2 Patienten (25: +, 44 (+)) wurde ein Rezidiv der BNS-Krämpfe, gekoppelt mit gehäuften latenten Krampfentladungen im EEG (Typ IV), zwei Wochen nach Abschluß der ersten Kur durch eine zweite bis heute geheilt.
- In 2 Fällen war es nach 5 bzw. 4 Tagen zu vereinzelt latenten Krampfpotentialen im elektrischen Hirnstrombild gekommen, die bei einem Mädchen (24: +) durch eine zweite Kur wieder verschwanden. Bei einem Knaben (49: -) traten trotz dreier Kuren (15 Tage und 3 1/2 Monate nach Ende der ersten Kur) nach 8 1/2 Monaten erneut häufig Krampfanfälle und Krampfspitzen im EEG auf.
- Bei einem Mädchen (31: (+)) - nie pathologisches EEG! - wurde ein Rezidiv der BNS-Krämpfe nach 8 Monaten durch erneute ACTH-Gaben geheilt.

Die pathognomonischen Elemente der Propulsiv-Petit-Mal-Epilepsie im einzelnen

Krämpfe:

Vor Einsetzen der BNS-Krämpfe wurden bei 8 (=15%) (7,10, 12,18,23,27,36,38) unserer Patienten Neugeborenen-, bei 4 (7,5%) (20,28,39,47) Fieber- und Infektkrämpfe beobachtet.

Die Altersverteilung bei Beginn der Propulsiv-Petit-Mal-

Tabelle 10

Alter bei Erkrankungs- beginn in Monaten	Anzahl der Fälle	% des Gesamt- kollektivs	Nummer des Patienten	ACTH- Therapie- erfolg			
				+	(+)	((+))	-
0-3	6	11	7,10,17,25,41,46	1	2	2	1
3-6	10	33	1,4,6,11,13,15,18,19,23,24, 27,34,35,37,45,50,52,54	2	4	5	7
6-9	17	32	3,8,12,14,20,21,22,26,29,31, 33,39,43,47,48,51	2	6	5	3
9-12	4	7	5,28,38,44		2	1	1
12-15	1	2	30		1		
15-18	2	4	9,40		1		1
18-21	2	4	2,42	1		1	
21-24	2	4	16,49	1			1
26	1	2	53		1		
29	1	2	36			1	

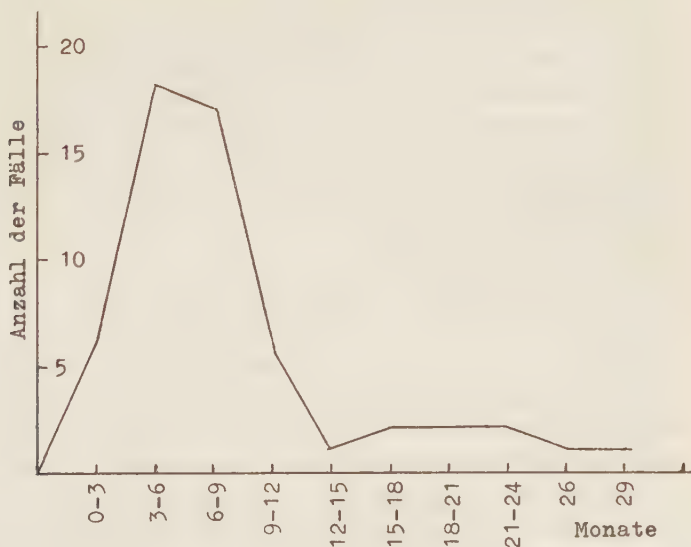


Abb.4 Alter bei Beginn der BNS-Krämpfe

Epilepsie mit einem Gipfel um den 6. Lebensmonat und ein Überwiegen des männlichen Geschlechtes - 33 Knaben, 21 Mädchen (61% ♂, 39% ♀) - entsprechen den Befunden früherer Untersucher (Zellweger, Janz und Matthes, Dummermuth, Bamberger und Matthes, Matthes und Mallmann-Mühlberger). Es konnte keine Abhängigkeit des ACTH-Therapieeffektes vom Alter unserer Patienten bei Erkrankungsbeginn festgestellt werden.

Nach Angaben der Eltern und Beobachtungen in der Klinik litten 23 Kinder vornehmlich an reinen Blitz-, 4 an Nick-, 7 nur an Salaamkrämpfen; 5 an Blitz- und Nick-, 3 an Blitz- und Salaam- und 12 an "kompletten" BNS-Krämpfen. Es ergeben sich aus der Verteilung der Therapieergebnisse keine Folgerungen für die Prognose - im Gegensatz zu Autoren, die Salaamkrämpfe für maligner als Blitz- oder Nickkrämpfe halten. Ebenso ist keine Korrelation von Anfallsdauer und -frequenz und Therapieerfolg ersichtlich.

Bei 20 Kindern konnten anamnestisch zunehmende Intensität und Häufigkeit der Krämpfe erkundet werden: zuerst nur Augenverdrehen, dann ab und zu Zusammenzucken wie beim Erschrecken und später anfänglich seltene, dann häufige BNS-Serien. - 52 Patienten hatten vor ACTH-Be-handlungsbeginn täglich eine bis zwölf Serien von Propulsiv-Anfällen, zwei (22,53) anfallsfreie Intervalle von 1 bis 4 Wochen.

Der Initialeffekt der ACTH-Therapie trat oft schlagartig ein: bei 38 Patienten sistierten die Anfälle, in 7 Fällen (16,30,38,44,45,51,54) schon am ersten Behandlungstage, bei 4 Kindern am 2., in 3 Fällen am 3., in 5 Fällen am 4., in einem Falle (53) erst am 32. Tage nach Kurbeginn. Bei 15 Patienten wurden die Anfälle deutlich seltener; nur bei einem Knaben (7, geburts-traumatische Hirnblutung) blieben sie bis zu seinem Tode unbeeinflusst.

In 9 Fällen (8,12,25,30,31,41,44,46,52) konnten Rezidive

- die 1 (41), 3 (44), 7 (52) Wochen, 2 (25), 3 1/2 (46), 4 1/2 (8), 8 (31), 13 (12) und 15 (30) Monate nach Kurbeginn auftraten - durch erneute ACTH-Gaben rasch geheilt werden.

Zu Katamnesenende haben zwei der initial anfallsfrei gewordenen Kinder wieder häufig (nach 1;1 (49) und 3;6 (45) Jahren), zwei (3,22) selten BNS-Krämpfe; vier (20,29,42, 47) starben. Acht (5,9,10,18,23,26,32,34) der Patienten mit Anfallsminderung durch die ersten ACTH-Gaben leiden erneut häufig unter Propulsivanfällen - zwei (10,34) von ihnen und ein Knabe (6), bei dem die Anfälle unverändert selten geblieben waren, starben -, vier (11,13,17,35) wurden im Laufe der Zeit anfallsfrei. Unvermindert persistierten die Krämpfe bei Patient 7 - er starb ebenfalls.

Tabelle 11

Anfälle		I n i t i a l e f f e k t		
		häufig	selten	keine
Katamnesenergebnis	häufig	7†	5,9,10†,18,23,26,32,34†	45,49
	selten	-	4,6†,15	3,22
	keine	-	11,13,17,35	1,2,8,12,14,16,19,20†,24,21,25,27,28,29†,30,31,33,36,37,38,39,40,41,42†,43,44,46,47†,48,50,51,52,53,54

Von den heute noch lebenden 46 Patienten unseres Krankenkollektivs sind alle 10 Kinder mit der kryptogenen Form des Leidens (Gruppe A) krampffrei; von den restlichen 44 mit der symptomatischen Form starben 8; acht leiden noch immer an häufigen (5,9,18,23,26,32,45,49), vier an seltenen BNS-Krämpfen (3,4,15,22); 24 haben keine Anfälle mehr.

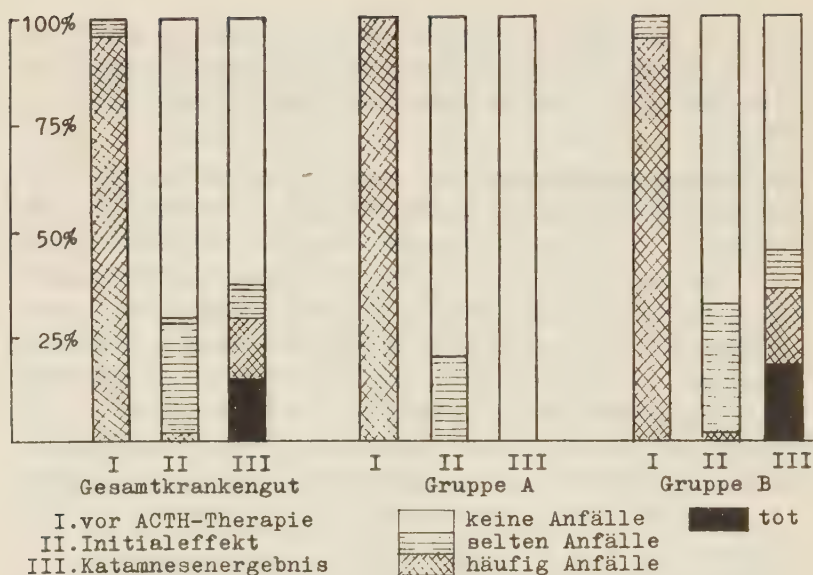


Abb.5 Anfallshäufigkeit vor ACTH-Behandlungsbeginn, initiales und katamnestisches Behandlungsergebnis

A n d e r e A n f ä l l e wurden bei 32% (=17) unserer Patienten beobachtet:

in 3 Fällen (27,39,47) ein einmaliger großer Fieberkrampf,
in 2 Fällen (13,48) je ein mehrere Stunden andauernder Affektkrampf nach Stillung der BNS-Krämpfe,
in 7 Fällen täglich große epileptische Anfälle, bei 2 Kindern (35,53) nach BNS-Krampffreiheit, bei 5 (4,5,9,26,33) zusätzlich zu persistierenden BNS-Krämpfen,
bei 5 Patienten (1,40,44,45,52) täglich kleine Krämpfe,
bei einem Knaben (45) BNS-Krämpfe dazu, bei den anderen Kindern nach Anfallsfreiheit:

Patient 1: "G. beißt sich öfter am Tage in die Hand oder die Beine. Auch schlägt sie den Kopf gegen die Wand. Ich nehme an, daß das jedesmal ein Krampf ist." (Brief von

Mutter).

Patient 40: "....wenn er z.B. einen vorbeifahrenden Zug sieht oder etwas ähnliches ihn reizt oder er sich über etwas freut, verkrampft er die Arme und das Gesicht, besonders das Kinn...." (Brief von Vater).

Patient 44: "Zeitlupenpropulsiv" (Bericht der ängstlichen Mutter).

Patient 45: alle möglichen Zuckungen etc.

Patient 52: "kurze Zuckungen aller 6 Wochen, wenn das Kind verschleimt ist." (Bericht der Mutter).

E E G

Zur Verlaufskontrolle der elektrophysiologischen Störungen bei Propulsiv-Petit-Mal-Epilepsie wurden insgesamt 649 EEG-Untersuchungen, meist im Wach- und Schlafzustand, durchgeführt, zwischen 2 und 28, das sind durchschnittlich 12 je Patient.

Die elektroencephalographischen Untersuchungsbefunde vor der ACTH-Behandlung ergaben bei 90% unserer Patienten das Bild der Hypsarrhythmie (Matthes und Mallmann-Mühlberger z.B. bei 95%, Külz bei 100%):

von Typ I = generalisierte reine HA bei 25,

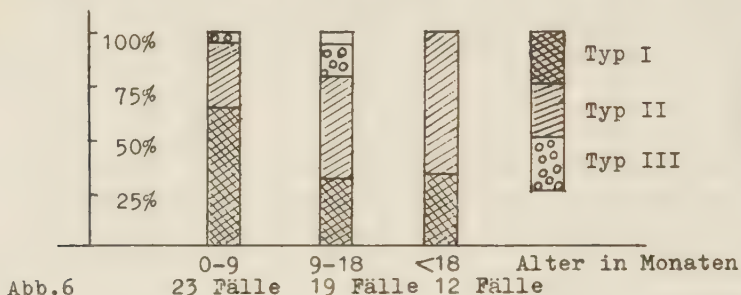
von Typ II = gruppierte HA-Perioden mit uncharakteristischen Zwischenstücken (organisierte HA) bei 24 Patienten,

von Typ III = konstante herdförmige Veränderungen über einzelnen Hirnregionen bestanden bei 4 Patienten; bei einem Mädchen lag der EEG-Befund trotz klinisch manifester BNS-Krämpfe noch im Bereich der Altersnorm.

Abbildung 6 stellt die pathognomonischen EEG-Typen in Korrelation zum Alter der BNS-Krampfkinder vor ACTH-Behandlungsbeginn dar.

Tabelle 12

Alter in Monaten	EEG-Typ I	II	III	normal	Gesamtzahl
0 - 9	15 = 65%	7 = 31%	1 = 4%	-	23
9 - 18	6 = 32%	9 = 47%	3 = 16%	1 = 5%	19
< 18	4 = 33%	8 = 67%	-	-	12



Es zeigt sich, daß bei Säuglingen bis zu 9 Monaten Alter das pathologische Hirnstrombild der reinen Hypsarrhythmie, bei Kindern, die älter als 18 Monate sind, das der organisierten etwa im Verhältnis 2:1 überwiegt; bei Kleinkindern zwischen 9 und 18 Monaten Alter kommen Typ I und II etwa zu gleichen Teilen vor.

Durch die Hormonbehandlung mit ACTH verschwand als initiale Wirkung der Therapie das elektroencephalographische Bild der generalisierten HA nur bei 2 Therapieversagern nicht (9,34), das der organisierten HA persistierte lediglich in einem Falle (28) und ging später in EEG-Typ IV über, das von Typ III in 2 Fällen (7,18) bis zum Kammesenenende.

Bei 37 Kindern normalisierte sich das EEG nach 2 Tagen bis 8 bzw. 10 Wochen nach Behandlungsbeginn:

bei 10 Pat. in der 1.Woche	bei 1 Pat. in der 6.Woche
bei 12 Pat. in der 2.Woche	bei 1 Pat. in der 8.Woche
bei 8 Pat. in der 3.Woche	bei 1 Pat. in der 10.Woche
bei 4 Pat. in der 4.Woche	(2 Kuren)

Die große Rezidivneigung konnte mit erneuten ACTH-Gaben meist erfolgreich bekämpft werden, vielfach jedoch nur vorübergehend. Zu Katamnesenende lag von den im Hirnstrombild initial normalisierten Patienten - 2† -
 - in 1 Falle wieder reine Hypsarrhythmie (24, jetzt Haar),
 - in 8 Fällen (1,12,31,35,39,46,50,51) EEG-Typ III,
 - in 5 Fällen (22,29+,36,45,48) uncharakteristische Krampftätigkeit ohne Fokus (=EEG-Typ IV) vor.

Tabelle 13

EEG		Initialeffekt					
Katamnesen- ergebnis	Typ		I	II	III	IV	N
		Zahl	2	1	7	7	37
	I	4	1†	-	1†	1	1
	II	-	-	-	-	-	-
	III	13	-	-	5††	-	8
	IV	13	1	1	1	5†	5†
	N	24	-	-	-	1	23††

5 (3,13,20†,26,52) der initial in EEG-Typ IV übergegangen 7 Fälle sind unverändert geblieben - 1 Todesfall - ; 1 rezidierte in Hypsarrhythmie (5), 1 Fall (11) normalisierte sich zu altersgemäßen elektrophysiologischen Kurven.

Von den 7 Kindern, bei denen nach initialer ACTH-Therapie EEG-Typ III abgeleitet worden war, starben 3, eines (6) nach Rückfall in die HA, 2 (7,47) mit gleichgebliebenem EEG-Befund; 3 dieser Patienten zeigen noch unverändert EEG-Typ III (4,18,42), einer jetzt Typ IV (17).

Die Wirkung von ACTH auf die Hirnstrombilder, gesondert bei der Gruppe A beobachtet, zeigt völliges Verschwinden von reiner und organisierter HA. Initial persistiert bei einem Knaben (17) EEG-Typ III, der später in

Typ IV übergeht. In einem Falle (11) verwandelt sich die organisierte HA initial in EEG-Typ IV und ist zu Katamnese-
senende altersgemäß; bei einem Mädchen (51) bildete sich
ein Krampfherd heraus nach initialer Normalisierung.

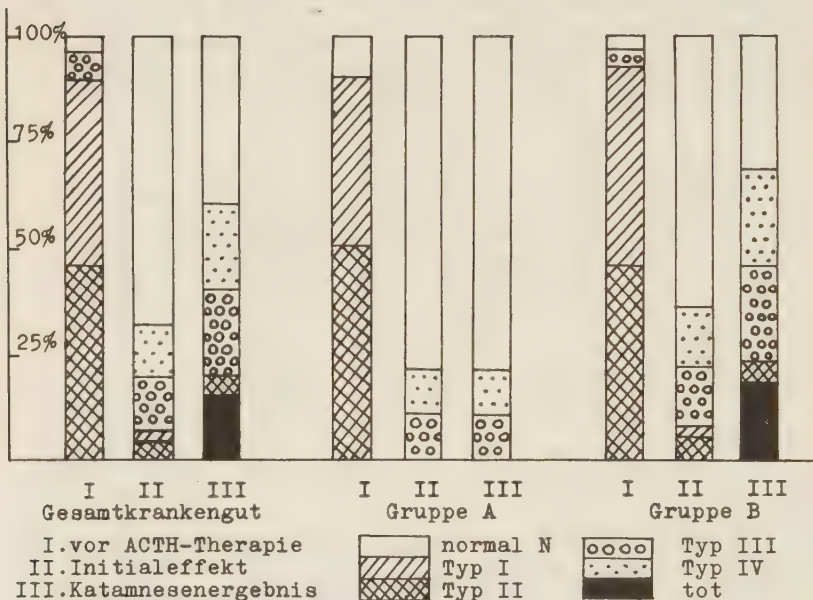
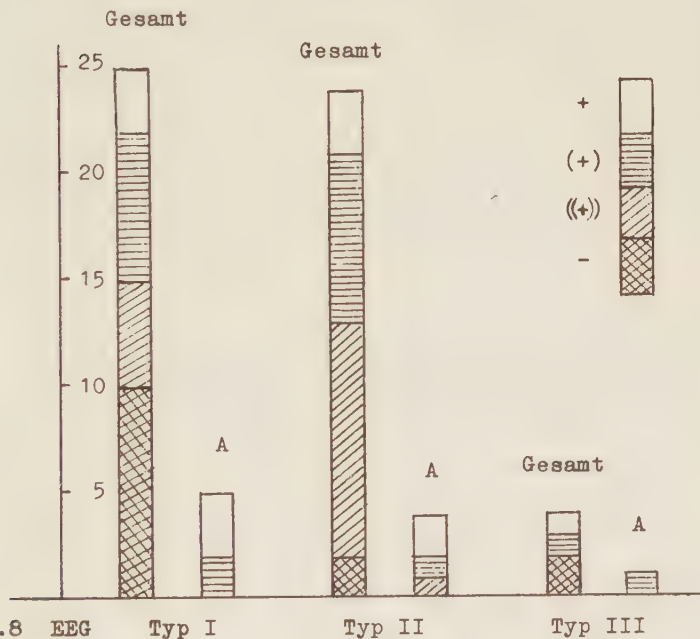


Abb.7 EEG-Befunde vor ACTH-Behandlungsbeginn, initiales
und katamnestisches Behandlungsergebnis

Bei der Beziehung des Behandlungserfolges auf die einzelnen pathognomonischen EEG-Typen vor Therapiebeginn ist kein signifikanter Unterschied zwischen EEG-Typ I und II hinsichtlich der Prognose festzustellen - im Gegensatz zu Dumermuth und anderen, die bei Fällen mit "klassischer" HA wesentlich bessere Therapieresultate erzielten. EEG-Typ III hingegen ist, wie auch Külz berichtet, prognostisch mit Argwohn zu betrachten. 50% Therapieversager!

Tabelle 14

EEG Typ	Zahl d. Fälle	Therapieerfolg			
		+	(+)	(+)	-
I	25 (5)	3 (3)	7 (2)	5 (-)	10 (-)
II	24 (4)	3 (2)	8 (1)	11 (1)	2 (-)
III	4 (1)	1 (-)	1 (1)	- (-)	2 (-)



K ö r p e r l i c h e E n t w i c k l u n g

In Körpergröße und Ernährungszustand entsprachen vor Eintreten der Krämpfe 2/3 unserer Patienten der Altersnorm, 1/3 waren kleiner und schwächer. Bei ACTH-Kurbeginn war nur etwa die Hälfte normalgroß, und zu Katamnesenende sind 3/4 der Kinder körperlich "gut bei-einander", 1/4 kleiner als normale Kinder ihres Alters.

Tabelle 15

	altersgemäß	kleiner
Vor Erkrankungsbeginn	37 = 69%	17 = 31%
Bei ACTH-Kurbeginn	28 = 52%	26 = 48%
Katamnesenergebnis	39 = 72%	15 = 28%

Das Kriterium der Propulsiv-Petit-Mal-Epilepsie ist also nicht die "fleischliche", sondern die statische Entwicklung. Eine Mutter schreibt über ihr 5 jähriges Mädchen: "G. ist sehr kräftig und dem Alter entsprechend gebaut. Nur die Unterschenkel sind etwas schwach. Sie kann nicht allein gehen. An der Hand läuft sie etwa 500 Meter." Oder aus dem Briefe eines Vaters: "...Sehr Groß und Gräftig.... Sehr Schlecht, er hat ja kar keinen Ferstant."

P s y c h o m o t o r i k

Bis zum Eintreten der Anfälle hatten sich nach Angaben der Eltern von unseren Patienten 35 altersgemäß (23) oder unauffällig entwickelt (12). Von ihnen gab es

- in 10 Fällen keinen Anhalt für einen Cerebralschaden (kryptogene Form);
- in 25 Fällen konnte eine mögliche prae-, peri- oder postnatale Hirnschädigung anamnestisch erkundet werden.

19 waren bereits retardiert

- 14 von ihnen seit der Geburt;
- 2 ohne unmittelbaren anamnestischen Anhalt seit einem Monat;
- 1 nach Meningokokkenmeningitis seit 3 1/2;
- 1 Knabe mit M. Foelling seit 1 1/2 Monaten und
- 1 Kind nach einem Sturz auf Steinboden seit einem Monat vor Beginn der Krämpfe.

Um das psychomotorische Entwicklungsalter - mittels kli-

nischer Kriterien abgeschätzt - zahlenmäßig zu objektivieren, wurden wiederholte psychologische Untersuchungen mit dem Gsell- oder dem Bühler-Hetzer-Entwicklungstest durchgeführt. Ein Entwicklungs- oder Intelligenzquotient (EQ, IQ) ließ sich allerdings wegen der Unansprechbarkeit der z.T. idiotischen Patienten in einzelnen Fällen nicht errechnen.

Nur noch 3 BNS-Krampfkinder - eines davon aus Gruppe A - zeigten bei Beginn der ACTH-Behandlung keinerlei Entwicklungsrückstand (17,27,52). Die Anfälle dauerten hier bereits 3, 9, 1 Monate. 11 Patienten waren leicht, 26 erheblich retardiert, 14 idiotisch.

Durch die ACTH-Therapie wurden initial mehrere Kinder froher und freundlicher, "wachten auf", begannen sich für ihre Umgebung zu interessieren. Vielfach jedoch war das nur ein vorübergehender Lichtblick.

Tabelle 16

		zu ACTH-Behandlungsbeginn			
		altersgem.	leicht retardiert	erheblich retardiert	idiotisch
Katamneseergebnis	altersgemäß	17,51	21,24,25,43,46	2,11	
	leicht retardiert		44,50,53	29†,38,54	
	erheblich retardiert		8,13,48	12,17,19,22,27,30,35,36,37,39,40,41†,42,47†,49,45,52	
	idiotisch	26		1,4,15,31	3,5,6†,7†,9,10†,14,18,20†,23,28,32,33,34†

Zu Katamneseende ist bei den bereits zu Behandlungsbeginn

idiotischen Kindern kein psychomotorischer Entwicklungsfortschritt erkennbar - 5 von ihnen verstarben. 4 der erheblich retardierten und eines der zu Therapiebeginn noch altersgemäß entwickelten Kinder müssen jetzt auch zu den Idioten gezählt werden. Erheblich retardiert blieben 17 Patienten; 2 starben; 3 der leicht retardierten degradierten zu Imbezillen.

2 der zu Behandlungsbeginn erheblich und 5 der leicht retardierten Patienten sind zu geistig und statisch altersgemäß entwickelten Kindern herangewachsen. Bei 2 Patienten wurde während der gesamten Katamnesenzeit keinerlei Retardierung beobachtet.

Die psychomotorische Entwicklung der Kinder mit kryptogenen BNS-Krämpfen, gesondert betrachtet, zeigt, daß sich von den 6 vor ACTH-Behandlungsbeginn erheblich retardierten bis Katamnesenende 2 zu geistig und statisch altersgemäß kräftigen Jungen entwickelt haben; einer besucht erfolgreich die Volksschule (2), der andere bewies bei seinem Lebensalter von 5;6 Jahren bei der psychologischen Untersuchung durch den Bühler-Hetzer-Entwicklungstest ein Entwicklungsalter von 5;1 Jahren und damit einen Entwicklungsquotienten von 92:

"Ch. macht einen etwas schüchternen Eindruck; er ist besonders beim Sprechen gehemmt. Bei der Testdurchführung ist er anfangs aufmerksam, doch schon nach kurzer Zeit rutscht er unruhig auf seinem Stuhle hin und her. Er kann sich nicht mehr auf eine Tätigkeit konzentrieren und verlangt immer neue Spielsachen. Seine erste Reaktion bei vielen Aufgaben ist: "Das kann ich nicht", obwohl ihm dann die Lösung keinerlei Schwierigkeiten macht.

Mit Ch. wurden Testreihen für das 5. und 6. Lebensjahr durchgeführt; er löste im ganzen 11 Aufgaben. Im Lernbereich versagt er bei Aufgaben, die Nachsprechen und Nachzeichnen (beim Zeichnen ist er überhaupt noch etwas ungeschickt) verlangen. Im Bereich der geistigen Produktion zeigt er dagegen recht gute Leistungen. In seiner Gesamtentwicklung entspricht Ch. der Altersnorm."

Ein Mädchen, das mit 8 1/2 Monaten nur wie ein 3 bis 4

Monate alter Säugling entwickelt war (Gsell-Test), steigerte seinen EQ in 2;2 Jahren um 42 und ist jetzt nur noch leicht retardiert - EQ 78.

Psychologisches Untersuchungsergebnis mit 2;10 Jahren (Frl. Pretzlik):

"A. ist zwar recht freundlich und zutraulich, aber so eigenwillig, daß eine Durchführung des Entwicklungstestes sehr schwierig ist. Auf Spielzeugangebote reagiert sie meist mit "nein", selten einmal mit "ja". Sie beharrt sehr konsequent in ihrer ablehnenden Haltung. Anweisungen des Erwachsenen, die sich auf ihr Spiel beziehen, befolgt A. selten. Sie versteht alles, was zu ihr gesagt wird, spricht selbst allerdings erst ganz wenig Worte. Es kommt z.B. vor, daß sie in einer Wunschsituation "bitte" sagt und den gewünschten Gegenstand benennt; gelegentlich bildet sie 2-Wort-Sätze. Ihre Aussprache ist noch sehr undeutlich. Im Umgang mit Spielmaterial ist sie nicht ungeschickt, die altersgemäßen Dinge fesseln sie nicht sehr.

Bei A. verläuft die gesamte Entwicklung etwas verzögert (Sitzen mit 1 Jahr, Laufen mit 2 Jahren, Sauberkeitsgewöhnung noch nicht abgeschlossen). Sie entspricht jetzt einem 2 bis 2 1/4 Jahre alten Kind. Das Testergebnis, EQ = 78, ist sicher etwas ungenau und durch den Eigensinn und das ablehnende Verhalten des Kindes etwas beeinträchtigt."

3 Patienten sind aktiver geworden und haben geistig Fortschritte gemacht (18,20,41), EQ-Steigerung um 17,8 bzw. 1, müssen aber mit einem EQ von 56, 28 und 49 immer noch zu den Imbezillen gezählt werden. Von den 3 zu Therapiebeginn leicht retardierten ist ein Knabe jetzt mit einem EQ-Abfall von 81 auf 59 (49) als imbezill zu bezeichnen; 2 sind zu normalen Kindern herangewachsen (22,25). Ein Knabe (22) allerdings ist sehr eigenwillig und starrköpfig.

Aus einer Verhaltensbeobachtung mit 5;1 Jahren:

"Der Junge geht nur widerwillig mit in das Zimmer des Versuchsleiters. Dort setzt er sich hin, macht ein mißmutiges Gesicht und brummt vor sich hin. Auf alle Spielvorschläge und Angebote von Spielsachen antwortet er: "Des i net mag", oder "Des i dahoam a kann". Gelegentlich läßt sich E. auf ein kleines Gespräch ein, ohne je-

doch seine ablehnende Haltung aufzugeben. Aussprache sehr deutlich, Wortschatz groß.... Nach langem Zureden beschäftigt sich E. mit der einen oder anderen Aufgabe, die er dann auch ganz geschickt löst."

Dieser Charakterzug war auch bei anderen Patienten hervorstechend, z.B. aus einer Verhaltensbeobachtung bei einem erheblich retardierten Mädchen aus Gruppe A von 3;6 Jahren (20):

"S. ist nicht schüchtern nimmt sich die Hohlwürfel. Zum Spielen setzt sie sich nicht an den Tisch, sondern auf den Boden....Als sie die Würfel wieder hergeben soll, wird sie sehr ärgerlich. Sie schreit durchdringend und wirft andere Spielsachen weg. - Obwohl sie einfache Aufforderungen versteht, befolgt sie diese nur selten. Meist nimmt sie gar nicht zur Kenntnis, wenn sie angesprochen wird. Ganz ablehnend verhält sie sich, wenn man versucht, sie zu einem bestimmten Spiel anzuregen. Sie rutscht dann in eine entsprechende Ecke des Raumes und schreit. Um das Spielmaterial, mit dem der Erwachsene hantiert hatte, macht sie einen weiten Bogen.... Nach Aussage der Mutter ist S. auch daheim sehr kontaktschwierig."

Wahrscheinlich darf man bei der Beurteilung dieser Charaktereigenschaft nicht die "Kinderstube", nämlich niederbayerische Bauernfamilien, und die Tatsache unterschätzen, daß die Kinder nach ihrer schweren Krankheit mit weniger Strenge erzogen wurden.

Der schlagartig günstige Therapieeffekt von ACTH auf die Anfälle und die pathologischen EEG-Veränderungen ist evident; im Hinblick auf eine positive Wandlung der Gesamtprognose der Propulsiv-Petit-Mal-Epilepsie ist jedoch vor allem die Beeinflussung der psychomotorischen Weiterentwicklung der Kinder ausschlaggebend. Krämpfe und EEG-Veränderungen verschwinden nach dem natürlichen Verlauf des Leidens von selbst - der Prozeß wird durch die Hormontherapie lediglich von durchschnittlich 3 bis 4 Jahren auf wenige Tage oder Wochen verkürzt; geistig und statisch hingegen verfielen die Kinder völlig - bis auf seltene Ausnahmen. Gibbs berichtet von 2%, Thiebaut

und Rohmer von 8%. Der hohe Wert von 20%, den Matthes und Mallmann-Mühlberger kürzlich angaben, ist ungewöhnlich. Die Kinder blieben zeitlebens Idioten.

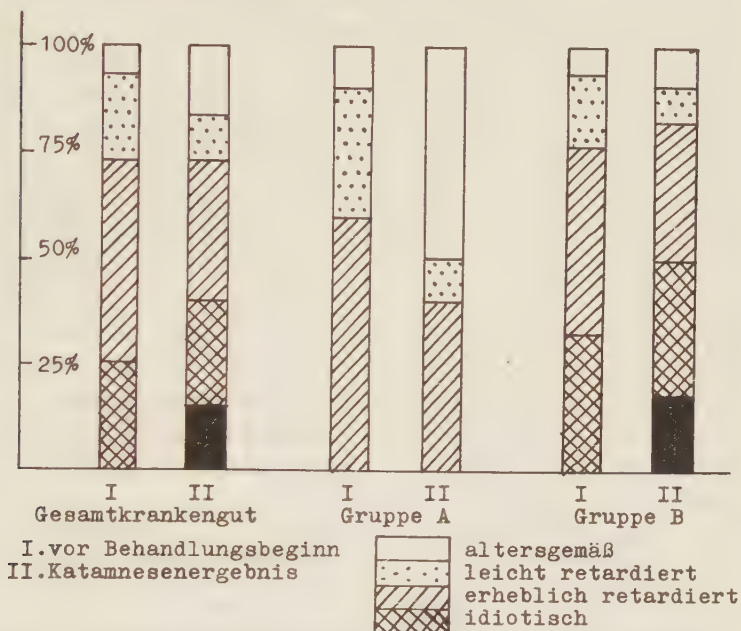


Abb.9 Psychomotorische Entwicklung vor Behandlungsbeginn und an Katamnesenende

Von unserem Gesamtkollektiv entsprechen zu Katamnesenende 17% der Patienten der Altersnorm in ihrer statischen und geistigen Fortentwicklung - im Vergleich zu 6% zu Beginn der ACTH-Behandlung - 10% sind leicht retardiert, 33% erheblich retardiert und 25% Idioten geblieben und 15% verstarben. - Das Katamnesenergebnis - auf die beiden Gruppen der Patienten mit BNS-Krämpfen verteilt betrachtet - ergibt wesentlich bessere Befunde bei Gruppe A, den Patienten mit der kryptogenen Form des Leidens: hier ist die Hälfte der Kinder psychomotorisch völlig geheilt, neben 10% debilen und 40% imbezillen. Trüb hingegen

bleibt die Prognose für Gruppe B, die Fälle mit der symptomatischen Form der Propulsiv-Petit-Mal-Epilepsie mit nur 9% geheilten bei 9% debilen, 32% imbezillen und 32% idiotischen Kindern und 18% Todesfällen.

Die relativ hohe Letalität - bei Pache z.B. 10% bis zum 8. Lebensjahre, Gibbs und Mitarbeitern und Beaussart 10% der Patienten; Dumermuth, Jeavons und Bower je 13%, Janz und Matthes 16% - belastet auch in der "ACTH-Therapie-Ära" unvermindert zusätzlich die Prognose des Leidens. Von unserem Kollektiv starben 8 - 7 Knaben und 1 Mädchen; das sind 15% - alle aus Gruppe B. Bei 4 Knaben ist die Todesursache nicht angegeben: Tod mit 1;2 (21: ((+))), 2;2 (7: -) und 2;3 Jahren (6: -), 4 Wochen (!) und 1 1/2 Jahre nach ACTH-Kurende; und einer ist mit 5;5 Jahren (30: (+)) , 4 1/2 Jahre nach Klinikentlassung "an einem Unglück gestorben und die Krankheit, wo das Kind hatte, war ganz verschwunden....." (Brief von Mutter).

4 Kinder starben an Hyperpyrexie:

- ein Knabe (10: ((+))) mit 7 Monaten, 14 Tage nach Beendigung der ACTH-Therapie - er war außerordentlich schwierig zu pflegen, konnte nicht saugen, kaum schlucken, reagierte auf nichts: fixieren $\emptyset$, greifen $\emptyset$, lachen $\emptyset$; in den letzten 8 Tagen plagten ihn bei über 40° C Fieber pausenlose Krämpfe der Rücken- und Nackenmuskulatur;

- ein Mädchen (42: (+)) mit 9 Monaten, 4 Wochen nach der ACTH-Kur, die bei ihr zur Krampfstillung und EEG-Normalisierung geführt hatte;

- ein Junge (48: ((+))) im Alter von 10 Monaten, 2 Monate nach ACTH-Kurende, 11 Tage nach der Operation der Plexuskoagulation rechts, nach Erbrechen und laufenden Krämpfen aus völliger Bewußtlosigkeit mit Temperaturen von 41° C;

- ein Knabe (35) - völliger Therapieversager - 20 Monate nach Klinikentlassung mit 2;5 Jahren - er reagierte auf keinerlei Medikamente mehr bei einer Pneumonie.

Sektionsbefunde liegen keine vor.

Die Autopsiebefunde in den Literaturberichten differieren in vielen Einzelheiten. Finkelstein fand bei einem Fall hochgradige Hypoplasie des Kleinhirns, bei einem zweiten leichte Trübungen der Meningen der Konvexität entlang der Gefäße (narbige Reste einer Meningitis syphilitica). Schödel berichtet 1934 über Verwachsungen an den Meningen; Janz und Matthes 1955 über Hydrocephalus internus et externus, Ödem der weichen Hirnhäute, Pachymeningitis haemorrhagica interna, starke Blutfülle der pialen Venen, Zeichen des Hirndrucks bei einem Knaben (1;5 Jahre), der bei einer Pyriferkur im status ad exitum kam. Bei Dumermuth lagen in einem Falle Toxoplasmose, Verkalkungen und Nekrosen in den Ganglienzellen vor, bei enormem Hydrocephalus und extremer Verdünnung der Cortex; im zweiten Falle (1961) unspezifische perivaskuläre Reaktionen, diskret, ohne Beteiligung der Mikroglia - ein Befund wie bei parainfektösen frühkindlichen Encephalitiden - und in einem dritten Falle: Hydrocephalus internus et externus, Hirnödem, Verminderung der weißen Substanz, im Cortex des Temporalappens und seltener in den grauen Kernen des Hirnstammes intranucleäre PAS-positive Einschlusskörper in den Ganglienzellen nachweisbar (wie sonst bei familiärer Myoclonusepilepsie üblich). Christensen und Melchior geben Übersicht über Autopsiebefunde in 6 Fällen: stets degenerative und dysplastische Veränderungen in der Cortex bei Mikrocephalie, Hydrocephalus internus, 3 Fälle Porencephalie bei Immaturität der Ganglienzellen; Poser und Low berichten 1960 über 3 Fälle, deren Befunde in vielen Einzelheiten differieren, im großen und ganzen aber untereinander ähnlich sind: im Falle 1 ist vorwiegend die graue, im Falle 2 die weiße und im Falle 3 sind graue und weiße Substanz von einem chronischen Oedem durchsetzt mit schwammiger Degeneration bei geringer gliöser Reaktion in außerordentlicher Repara-

tionstendenz. Bischoff fand bei zwei Gehirnen von Geschwistern identisch symmetrische Laesionen des Hemi-sphären-Marklagers mit multiplen Höhlen in den peripheren Windungsmarkzungen mit intakter Rinde. Martin beschreibt in einem Falle: Hydrocephalus internus mit Rindenatrophie, cystischer Degenerationsherd im Thalamus, Kernpyknose der Purkinjeschen Zellen des Kleinhirns. Der Hirnbefund eines Falles von Paludan 1961: Atrophia cerebri cum porencephalia et dilatatio ventriculorum ex anoxia cerebri. Glia-Wucherung und Ganglienzellatrophie besonders in Praecentral-, Zentral- und Temporallappenregion, deutliche Atrophie der weißen Substanz; schwere subependymale periventriculäre Gliose. Sinton und Patterson fanden bei einem Fall symmetrische Atrophie beider Großhirnhemisphären, Hydrocephalus, Carotis int. links > rechts; mikroskopisch: Reduktion der Ganglienzellen, Gliose, besonders in der Kleinhirnrinde, Cerebellaratrophie; geburts-traumatischer Gefäßschock führte zu arterieller Ischämie.

Pathophysiologisch diskutiert man einen zellmetabolischen Effekt von ACTH auf Anomalien des Zellchemismus (Martin und Mitarbeiter 1961), eine Wirkung auf Membranpermeabilität, Elektrolythaushalt und Enzymsystem (Dumermuth), auf enzymatischen Defekt bei Stoffwechselgrundleiden (Poser und Low), z.B. durch verbesserte Ausnützung des Pyridoxin (Careddu und Mitarbeiter); auf ein verändertes Steroidspektrum (Pache und Stolecke); einen cerebralen autoimmunisierenden Prozeß (Trojaborg und Plum). Gastaut und Bernard nehmen einen entzündungshemmenden Effekt auf die oedematöse Entzündungsreaktion besonders am Hirnstamm an, die sie verantwortlich zu machen glauben. Hanecke denkt an eine Wirkung von ACTH auf das Zwischenhirn und Paludan an ein Eingreifen direkt in den Anfallsmechanismus in Fällen, bei denen starke für Hypoxieschäden charakteristische cerebrale Verände-

rungen festzustellen sind.- Matthes und Mallmann-Mühlberger schließen auf eine Verkürzung des eng mit der organischen Hirnreifung zusammenhängenden Heilungsprozesses der Propulsiv-Petit-Mal-Epilepsie von 3 bis 4 Jahren auf wenige Wochen. - Diesem widerspricht jedoch die hohe Heilungsquote, insbesondere auch in der psychomotorischen Weiterentwicklung bei unseren Patienten, die sich bis zum Beginn der Erkrankung normal entwickelt hatten. Obwohl wir also nicht mehr - wie vor 123 Jahren West - sagen können "As there has been no opportunity of a post-mortem examination of this singular disease", ist uns bis heute noch die Pathophysiologie "totally unknown." Und: über ein Rätseln - "vermutlich", "wahrscheinlich", "anscheinend" - um den pharmakologischen Wirkungsmechanismus des ACTH ist man nicht hinausgekommen.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Die Ergebnisse der ACTH-Behandlung an der Münchner Universitätskinderklinik von 1959 bis 1963 bei 54 Kindern mit BNS-Krämpfen - Katamnesendauer 0;1 bis 5;6 Jahre - werden in ihrer Beziehung zu ätiologischen Faktoren, klinischen Befunden und in ihrem Werdegang - bei den einzelnen pathognomonischen Symptomen gesondert untersucht - dargestellt. Für die 44 Patienten mit der symptomatischen Form des Leidens - mit prae-, peri- oder postnataler Hirnschädigung - bleibt die Gesamtprognose recht trüb:

7% Heilung
25% erhebliche
25% geringe Besserung
25% Therapieversager
18% Todesfälle

Bei den 10 Kindern mit kryptogener Propulsiv-Petit-Mal-Epilepsie jedoch, bei denen ätiologisch und klinisch keine organische Hirnlaesion nachweisbar ist, sind mit

40% Heilung
50% erheblicher und
10% geringer Besserung

die Therapieerfolgsaussichten wesentlich größer.

Die häufigen Rezidive sprechen auf erneute ACTH-Gaben meist günstig an. Erkrankungsalter und -dauer, EEG-Typ und Therapieschema zeigen keine augenfällige Beziehung zum Therapieerfolg.

Tabelle 17

Gesamtergebnisse der Hormonbehandlung
an der Münchner Universitätskinderklinik
an Katamnesenende

T h e r a p i e e r g e b n i s	Zahl d. Patienten	% des Gesamtkollektivs
Kein Therapieerfolg	14	26
Besserung	40	74
nur Krampfstillung	14	26
nur EEG-Normalisierung	2	4
nur psychomotorische Besserung	-	-
Krampfstillung + EEG-Normalisierung	15	28
Krampfstillung + psychomotorisch altersgemäße Entwicklung	2	4
EEG, Krämpfe + psychomotorisch geheilt	7	13

Literaturverzeichnis

- | | |
|----------------------------|--|
| Asal B., A.Moro | Jb.Kinderheilk. <u>1</u> , 107, 1924 |
| Bamberger Ph., A.Matthes | Anfälle im Kindesalter, Basel u. New York: S.Karger 1959 |
| Beaussart M. | Rev.neurol. <u>103</u> , 243, 1960 |
| Bernard R., J.Coignet, | Pédiatrie <u>18</u> , 25, 1963 |
| J.Roger, R.Soulayrol | Ann.Péd. <u>40</u> , Nr.2, 19, 1964 |
| N.Pinard, M.C.Abram | |
| Bischoff A. | Psychiat.Neurol.Neurochir.Amst. <u>64</u> , 133, 1961 |
| Bower B.D., P.M.Jeavous | Arch.Dis.Childh. <u>36</u> , 23, 1961 |
| Careddu P., T.Apollonio, | Pediatria, Napoli, <u>70</u> , 364, 1962 |
| M.Giovannini | |
| Cavazzuti G.B. | Lattante <u>30</u> , 441, 1959 |
| Christiaens L., G.Fon- | Presse méd. <u>67</u> , 1956, 1959 |
| taine, J.Ratel, P.De- | Pédiatrie <u>15</u> , 87, 1960 |
| haene | |
| Christensen E., J.C.Mel- | Dan.med.Bull. <u>7</u> , 121, 1960 |
| chior | |
| Crowther D.L. | Calif.Med. <u>100</u> , 97, 1964 |
| Degen R. | Psychiat.Neurol.med.Psychol. Lpz. <u>14</u> , 326, 1962 |
| | Z.Kinderheilk. <u>87</u> , 547, 1963 |
| Dobbs J.M., J.D.Clements, | Amer.J.Dis.Child. <u>100</u> , 584, 1960 |
| H.W.Baird | |
| Doose H. | Med.Welt 1961, 1872 |
| Dreyer R. | Vortrag Dtsch.Sekt.d.intern. Liga g.Epil.Heidelberg 1960 |
| | Ref.méd.Suisse rom. <u>79</u> , 538, 1959 |
| Dufresne J.J., F.Martin | Helv.paediat.Acta <u>14</u> , 250, 1959; |
| Dumermuth G. | <u>16</u> , 244, 1961 |
| | Acta neurol.belg. <u>61</u> , 1060, 1961 |
| Farina M., L.Renson | Lehrbuch der Säuglingskrankheiten, Elsevier, Amsterdam 1938 |
| Finkelstein H. | Proc.7th Ann.Meet.Jap.EEG Soc. 1958, p.27 |
| Fukuyama Y., M.Arima, M. | |
| Nagahata, R.Okata, T.Ku- | Paediat.Univ.Tokyo <u>4</u> , 12, 1960 |
| bota | |
| Fukuyama Y., M.Nagahata, | |
| M.Arima, Y.Okada | |
| Fulop T., E.Kaiser, G.Far- | Pédiatrie <u>18</u> , 669, 1963 |
| kas | |
| Gastaut, H.B., G.Miribel, | Rev.neurol. <u>101</u> , 753, 1959 |
| P.Favel, M.Vigouroux | |
| Gastaut, H.B., J.Saltiel, | Pédiatrie <u>14</u> , 35, 1958 |
| C.Raybaud, M.Pitot, A. | |
| Meynadier | |
| Haneke K. | Kinderärztl.Prax. <u>29</u> , 471, 1961 |
| Hess R., Th.Neuhaus | Arch.Psychiat.Nervenkr. <u>189</u> , 37, 1952 |
| | Die Propulsiv-Petit-Mal-Epilepsie, Basel u. New York: S. Karger 1955 |
| Janz D., A.Matthes | |

- Jeavous P.M., B.D. Bower
Joseph R., J.-C. Job,
X. Leduc
Klein R., S. Livingstone
Koch F., A. Grützner
Külz J.
Lebasacle J.
Mallmann-Mühlberger E.
- Martin Cl., P. Loiseau,
J. J. Battin, M. Toga
Matthes A.
Matthes A., E. Mallmann-
Mühlberger
Millichap J.G., R.G.
Bickford
Pache H.-D.
- Paludan J.
Pauli L., R. O'Neill, M. Yba-
nez, S. Livingstone
Poser Ch.M., N.L. Low
Sabouraud O.Y., Coutel,
P.H. Davost
Sanchez Villares E.
P. Gonzalez
Scheffner D., H. Doose
Schmidt G.
Schödel J.
Sinton D.W., P.R. Patter-
son
Sorel L., A. Dusaucy-Bau-
loye
Sorel L.
Stamps F.W., E.L. Gibbs,
J.A. Rosenthal, F.A. Gibbs
Stolecke H., H.-D. Pache
- Thieffry S., J. Aicardy
Trojaborg W., P. Plum
Vallat J.N., J.M. Lepetit
Weingärtner L.
Weinmann H.
- West W.
Willemin-Clog L., G. Menut,
J. Gibert, R. Miallier
Willshire
Zellweger H.
- Arch. Dis. Childh. 36, 17, 1961
Cah. Coll. Méd. Hôp., Paris 3,
707, 1962
J. Pediat. 37, 733, 1950
Münch. med. Wschr. 102, 36, 1960
Nervenarzt 35, 2, 65, 1964
Maroc. méd. 38, 730, 1959
Dtsch. Sekt. d. intern. Liga g.
Epil. Heidelberg 1960
Arch. Franç. Pédiat. 18, 609, 1961
- M Schr. Kinderheilk. 102, 68, 1954
Dtsch. med. Wschr. 88, 426, 1963
- Epilepsia, Amst. Ser. 4, 188, 1962
Amer. med. Ass. 182, 523, 1962
M Schr. f. Kinderheilk. 102, 42, 2,
1954
Kinderärztl. Prax. 7, 307, 1960
Dan. med. Bull. 8, 128, 1961
J. Amer. med. Ass. 174, 1408, 1960
- Acta paediat. 49, 695, 1960
Rev. neurol. 106, 453, 1962
- Bol. Soc. Casellano-Leonesa
Pediat. 2, 71, 1961
Med. Welt 1961, 1872
M Schr. Kinderheilk. 112, 6, 1964
M Schr. Kinderheilk. 60, 436, 1934
Neurology 12, 351, 1962
- Acta neurol. belg. 58, 130, 1958
- Rev. neurol. 100, 4, 333, 1959
J. Amer. med. Ass. 171, 408, 1959
- M Schr. Kinderheilk. 110, 105,
1962
Ann. Pédiat. Sem. Hôp. Paris 34,
1167, 1958
Acta paediat. Upsala, 49, 572,
1960
Rev. neurol. 101, 708, 1959
Münch. med. Wschr. 102, 1601, 1960
60. Tagg. Dtsch. Ges. f. Kinder-
heilk. Heidelberg 1961
Lancet 1841, 724
Pédiatrie 17, 659, 1962
- Jb. Kinderheilk. 16, 293, 1851
Krämpfe im Kindesalter,
Basel: Benno Schwabe 1948

Herrn Prof. Dr. Hans-Dieter PACHE
danke ich für die Überlassung des
Themas und ganz besonders für sei-
nen Rat bei der Bearbeitung.

Herrn Prof. Dr. A. WISKOTT gilt
mein Dank, daß ich an seiner Klinik
die zu dieser Arbeit notwendigen
Untersuchungen durchführen durfte.

L e b e n s l a u f

Am 15. September 1939 wurde ich als Tochter des Mittelschuldirektors Kurt Tröger und seiner Ehefrau Hiltrud, geb. Hauptmann, in Zwickau/Sa. geboren. Die Volksschule besuchte ich in Wilkau-Haßlau/Sa. und Neuenmarkt/Oberfranken, das Realgymnasium in Bayreuth und Landshut und legte dort im Juli 1959 das Abitur ab.

Vom Wintersemester 1959/60 an studierte ich an der Medizinischen Fakultät der Universitäten München und Paris (2. und 3. klinisches Semester).

In München bestand ich im Oktober 1960 die naturwissenschaftliche, im Februar 1962 die ärztliche Vorprüfung und das ärztliche Staatsexamen am 1.2.1966

